

Synthese seitenkettensubstituierter Homopolypeptide als enantiodifferenzierende Orientierungsmedien für die NMR-Spektroskopie



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DARMSTADT

Vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)
genehmigte
Dissertation
vorgelegt von
M. Sc. Stefanie Hansmann
aus Steinheim

Referent:	Prof. Dr. Christina M. Thiele
Korreferent:	Prof. Dr. Matthias Rehahn
Tag der Einreichung:	10. Oktober 2016
Tag der mündlichen Prüfung:	21. November 2016

Darmstadt 2017

D17

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht oder wurden auf internationalen Konferenzen vorgestellt:

Publikation:

- S. Hansmann, T. Larem (née Montag), C. M. Thiele^[1]
“Enantiodifferentiating properties of the alignment media PELG and PBLG - A comparison”
Eur. J. Org. Chem. **2016**, 7, 1324–1329.

Vorträge:

- S. Hansmann, C. M. Thiele
“A new polyglutamic acid based alignment medium for NMR spectroscopy of small organic molecules”, *EPF (European Polymer Congress) 2015*, Dresden, **06/15**.
- S. Hansmann, C. M. Thiele
“NMR Spectroscopy in Homochiral Polyglutamates: Structural Design and Influences on Enantiodifferentiation”, *Chirality 2016*, Heidelberg, **07/16**.

Danksagung

An dieser Stelle würde ich gern die Gelegenheit ergreifen meinen Dank allen auszusprechen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich meiner Betreuerin Frau Dr. Christina Thiele danken, die mich in ihren Arbeitskreis aufgenommen, meine Begeisterung für die komplexe Fragestellung dieser Arbeit geweckt, mir bezüglich meiner Forschung viele Freiheiten eingeräumt und stets Vertrauen entgegengebracht hat. Zudem wäre es ohne ihre Unterstützung nicht möglich gewesen, durch den Besuch internationaler Konferenzen neue Inspirationen zu gewinnen.

Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. Volker Schmidts danken, der stets ein offenes Ohr für Fragen rund um das Thema NMR-Spektroskopie und im Speziellen der Thematik der RDCs und deren Auswertung hat. Durch zahlreiche NMR-Demonstrationen, gemeinsames Messen am Spektrometer und Diskussion von Ergebnissen habe ich viel lernen können. Zudem danke ich für die Berechnung der Analytstrukturen und das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Frau Dr. Yulia Moskalenko-Serra danke ich für ihren Input im Labor und bezüglich wissenschaftlichen Schreibens sowie ihre unermüdliche und mitreißende Begeisterungsfähigkeit für Forschung.

Herrn Dr. Nils Meyer gilt mein Dank, da er mir den Start in die Promotion und vor allem in die Betreuung im Rahmen der OC-Praktika durch seine unterstützende Art bzw. Bereitschaft neue Ideen zu diskutieren erleichtert hat.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meiner Laborkollegin Mira Schwab (geb. Köberle) für die angenehme Arbeitsatmosphäre im Labor und zahlreiche konstruktive Diskussionen sowie das Korrekturlesen dieser Arbeit danken.

Auch möchte ich den von mir betreuten Studenten Daniel Türks, Michael Appold, Martin Meister, Ferdinand Heimroth, Marcel Alcaraz-Janßen und Yasemin Geiss danken, die im Rahmen von Forschungspraktika und Abschlussarbeiten zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Der NMR-Abteilung und vor allem der Massenspektrometrie-Abteilung des Instituts danke ich für die Aufnahme zahlreicher Spektren (insbesondere für die schnelle Aufnahme der MALDI-Spektren!).

Zu der angenehmen Arbeitsatmosphäre und dem Gemeinschaftsgefühl über die Arbeit hinaus hat der ganze Arbeitskreis beigetragen. Dementsprechend danke ich sowohl den Ehemaligen Dr. Tobias Larem, Dr. Andreas Kolmer, Dr. Christiane Betz, Dr. Witali Blum, Dr. Maic Fredersdorf und Dr. Lukas Kaltschnee, Michaela Fröhlich und Michaela Standhardt als auch Jonas Kind, Martin Leyendecker, Susann Weißheit, Sharon Jeziorowski, Dr. Eliška Procházková und dem bereits nachrückendem Nachwuchs.

Nicht zuletzt möchte ich auch meiner Familie und insbesondere meinen Eltern Elisabeth und Wilfried Hansmann ohne deren Unterstützung dieser Weg wohl nicht möglich gewesen wäre, sowie allen Freunden, die immer an mich glauben und hinter mir stehen, an dieser Stelle danken.

*„Nur wenige wissen,
wie viel man wissen muss,
um zu wissen, wie wenig man weiß.“*

Werner Heisenberg

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Stand der Forschung	3
2.1.	Strukturbestimmung mittels NMR-Spektroskopie	3
2.1.1.	Konstitutions-, Konformations- und Konfigurationsbestimmung von Analyten	3
2.1.2.	Residuale dipolare Kopplungen als NMR-Parameter in der Strukturaufklärung	6
2.2.	Orientierungsmedien	14
2.2.1.	Anforderungen an Orientierungsmedien	14
2.2.2.	Anisotrop gequollene Gele	15
2.2.3.	Lyotrope Flüssigkristalline Phasen	18
2.2.4.	Enantiodifferenzierende Alignmentmedien	25
2.3.	Homopolyptide	29
2.3.1.	Sekundärstrukturen und Verhalten in Lösung	29
2.3.2.	Synthese von Homopolyptiden	35
2.4.	Homopolyptid basierte LLC-Phasen in der NMR-Spektroskopie	45
3.	Aufgabenstellung	47
4.	Ergebnisse und Diskussion	50
4.1.	Synthese von Polyhydroxyprolinderivaten	50
4.2.	Synthese von Polytyrosinderivaten	59
4.3.	Synthese von Polyglutaminsäurederivaten mit chiraler Seitenkette	65
4.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Homopolyptid-Synthesen	83
4.5.	Alignmenteigenschaften verschiedener Polyglutaminsäurederivate	85
4.5.1.	Enantiodifferenzierende Eigenschaften von PBLG und PELG	85
4.5.2.	Alignmenteigenschaften der Polyglutamate PSMBLG und PSMBDG	93
4.5.3.	Zusammenfassung und Diskussion der Orientierungseigenschaften der untersuchten Polyglutamate	116
5.	Zusammenfassung und Ausblick	118
6.	Experimenteller Teil	123
6.1.	Allgemeine Arbeitsbedingungen	123
6.2.	Synthese von Polyprolinderivat 61	125
6.2.1.	Synthese von <i>N</i> -Boc- <i>trans</i> -4-hydroxy-L-prolin 64	125
6.2.2.	Synthese von <i>N</i> -Boc- <i>trans</i> -benzyloxy-L-prolin 65	126
6.2.3.	Synthese von 4-Benzoyloxyprolin-NCA 66	127
6.2.4.	Synthese von Poly-4-benzyloxyprolin 61	129
6.3.	Synthese von Polytyrosinderivat 73	132
6.3.1.	Synthese von <i>N</i> -Boc-L-Tyrosin 76	132

6.3.2.	Synthese von <i>Boc</i> -Tyrosin-ether	75	133
6.3.3.	Synthese von <i>O</i> -Ethyltyrosin-NCA	74	134
6.3.4.	Synthese von Poly- <i>O</i> -ethyl-L-tyrosin	73	136
6.4.	Synthese von Poly- γ -glutamaten mit chiraler Seitenkette		137
6.4.1.	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von γ -(2-Methyl)butyl-glutamaten (AAV 3)		137
6.4.2.	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4) zur Synthese von γ -(2-Methyl)butyl-glutaminsäure- <i>N</i> -carboxyanhydriden		141
6.4.3.	Synthese des Ni-Komplexes	53	146
6.4.4.	Synthese von Poly- γ -2-(methylbutyl)-glutamat		147
6.5.	NMR-Messungen und RDC-Auswertung		153
6.5.1.	Präparation anisotroper NMR-Proben		153
6.5.2.	NMR-Experimente zur Bestimmung der Kopplungskonstanten		154
6.5.3.	Bestimmung der Enantiodifferenzierung von β -Pinen in PELG und PBLG		155
6.5.4.	Orientierung von (-)-IPC 9 in LLC-Phasen mit verschiedenen Lösungsmitteln		157
6.5.5.	RDC-basierte Strukturaufklärung von (-)-Curcumol		159
6.5.6.	RDC-basierte Strukturaufklärung von 6- α -Methylprednisolon		163
6.5.7.	Bestimmung der Enantiodifferenzierung von IPC in LLC-Phasen aus PSMBDG		169
6.5.8.	Bestimmung der Enantiodifferenzierung von IPC in LLC-Phasen aus PSMBLG		172
	Anhang		I
	Abbildungsverzeichnis		I
	Tabellenverzeichnis		VIII
	Schemataverzeichnis		XI
	Abkürzungsverzeichnis		XIII
	Erklärungen		XV
	Lebenslauf		XVII
	Literaturverzeichnis		XVIII

1. Einleitung

Was wäre die organische Chemie ohne die Strukturaufklärung? Zweifelsohne hat die heutzutage zur Verfügung stehende Vielfalt an Methoden zur Strukturaufklärung sowohl die Synthesechemie zur Herstellung neuartiger Verbindungen als auch die Analytik von Strukturen isolierter Naturstoffe revolutioniert. Denn die Ableitung von Zusammenhängen der Struktur zur (biochemischen) Wirkweise oder zu Materialeigenschaften und damit verbunden die Möglichkeit durch gezielte chemische Derivatisierung die Eigenschaften steuern zu können, ist der Erfolgsfaktor für die Innovationskraft der Chemie.

In der Strukturaufklärung organischer Verbindungen nimmt die NMR-Spektroskopie eine besondere Stellung ein, da sie sowohl Informationen zur Konstitution als auch zur Konformation und Konfiguration von Molekülen bereithält.^[2] Neben skalaren Kopplungen aus denen Winkelinformationen gewonnen werden können,^[3-5] liefert die Messung von NOEs (*Nuclear Overhauser Effect*) Informationen zu räumlichen Abständen zweier Atome.^[6-7] Komplementär dazu, haben neuerdings auch residuale dipolare Kopplungen (RDCs, *Residual Dipolar Couplings*) Einzug in die dreidimensionale Strukturaufklärung organischer Verbindungen gefunden.^[8-13]

Um RDCs zu beobachten, ist es notwendig, eine Vorzugsorientierung des Analyten im Magnetfeld zu induzieren, da es sich um eine anisotrope NMR-Observable handelt, die durch die Einschränkung der Rotation des Analyten beobachtbar wird. Die Induzierung der Vorzugsorientierung wird mithilfe sogenannter Alignmentmedien realisiert.^[8,12,14] Die Entwicklung solcher neuartiger Alignmentmedien, die die Messung von RDCs ermöglichen und somit zur räumlichen Strukturaufklärung organischer Moleküle eingesetzt werden können, ist Thema dieser Arbeit.

Durch Orientierung von chiralen Analyten in homochiralen Alignmentmedien, kann eine Enantiodifferenzierung mittels NMR-Spektroskopie realisiert werden.^[15-16] Basierend auf unterschiedlichen diastereomorphen Wechselwirkungen, werden verschiedene Orientierungen für die Enantiomere induziert und somit unterschiedliche anisotrope NMR-Parameter, im Speziellen unterscheidbare residuale dipolare Kopplungen, beobachtet.

Als Basis der Orientierungsmedien werden Homopolypeptide **1** synthetisiert, die in der Lage sind, lyotrope flüssigkristalline (LLC, *Lyotropic Liquid Crystalline*) Phasen auszubilden. Der Einsatz solcher LLC-Phasen, die auf Homopolypeptiden wie z.B. Poly- γ -benzyl-L-glutamat (PBLG) **2** oder Poly- γ -ethyl-L-glutamat (PELG) **3** basieren, hat sich zur Induzierung einer schwachen Vorzugsorientierung des Analyten und damit zur Messung von RDCs bewährt.

Zum einen sollen durch die Synthese neuartiger seitenkettenderivatisierter Homopolypeptidderivate **1** neue potentielle Alignmentmedien, die mit organischen

Lösungsmitteln kompatibel sind, entwickelt werden. Zum anderen soll durch gezielte Derivatisierung und Untersuchung der Orientierungseigenschaften eines weiteren Polyglutamats **4** nähere Erkenntnisse zum Orientierungsprozess in den flüssigkristallinen Phasen und zur enantiodifferenzierenden Wirkung der Phasenbildner erhalten werden. Durch den Vergleich zu den Orientierungseigenschaften der etablierten Systeme, LLC-Phasen basierend auf PELG **3** und PBLG **2**, können gegebenenfalls Zusammenhänge zwischen der Struktur des Phasenbildners und den resultierenden (enantiodifferenzierenden) Orientierungseigenschaften abgeleitet werden.

Ein tiefergehendes Verständnis des Orientierungsprozesses und im Speziellen der Enantiodifferenzierung ist sowohl notwendig, um neuartige stark enantiodifferenzierende Alignmentmedien zu entwickeln, als auch um Erkenntnisse zu möglichen Einflussfaktoren im enantiodifferenzierenden Prozess auszumachen.^[15] Hier seien als Beispiele die Art der Interaktionen zwischen dem Analyten und dem Alignmentmedium sowie Einflüsse von polaren, apolaren und Wasserstoffbrücken-basierenden Wechselwirkungen auf den Orientierungsprozess zu nennen.

Durch eine theoretische Vorhersage der Orientierung eines Analyten im System, sollte prinzipiell die Bestimmung der Absolutkonfiguration in Lösung mittels RDC-basierter NMR-Spektroskopie möglich sein.^[17] Dies ist das Fernziel der RDC-basierten Untersuchungen zur enantiodifferenzierenden Orientierung in homochiralen Orientierungsmedien. Es bleibt jedoch hervorzuheben, dass eine *de novo* Bestimmung von Absolutkonfigurationen mittels NMR-Spektroskopie bis heute noch nicht realisiert wurde.

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Synthese verschiedener seitenkettenderivatisierter Homopolypeptide, basierend auf den Aminosäuren 4-Hydroxyprolin **5**, Tyrosin **6** und Glutaminsäure **7**, mittels ringöffnender Polymerisation von *N*-Carboxyanhydriden **8** (NCA) beschrieben. Deren Potential als Orientierungsmedium, Orientierungseigenschaften und enantiodifferenzierendes Potential werden untersucht und diskutiert. Zudem werden durch die Untersuchung der enantiodifferenzierenden Orientierungseigenschaften verschiedener Polyglutamat-basierter LLC-Phasen Einblicke auf Einflussfaktoren im Orientierungsprozess gewonnen.

2. Stand der Forschung

2.1. Strukturbestimmung mittels NMR-Spektroskopie

2.1.1. Konstitutions-, Konformations- und Konfigurationsbestimmung von Analyten

In der Strukturaufklärung organischer Moleküle nimmt die NMR-Spektroskopie eine zentrale Rolle ein, da sie wohl den größten Informationsgehalt zur Struktur eines Analyten liefert (vgl. Abbildung 2-1).^[2] Mittels IR-Spektroskopie können vor allem funktionelle Gruppen im Analyten identifiziert werden. Die Massenspektrometrie erlaubt die Bestimmung von Molekülfragmenten, sowie in Kombination mit der Elementaranalyse bzw. hochaufgelöster Massenspektrometrie die Bestimmung der Summenformel. Die NMR-Spektroskopie hingegen ermöglicht die Bestimmung der Konnektivität der ausgemachten Atome und Strukturfragmente.

Neben der Bestimmung des Verknüpfungsmusters der einzelnen Atome (Konstitution), ist auch die räumliche Anordnung der Atome (Konformation und Konfiguration) von Interesse. Zur Röntgenstrukturanalyse muss die zu analysierende Substanz kristallin bzw. als Pulver vorliegen und folgeschließlich werden nur Abstände und Winkelinformationen über den festen Zustand erhalten. Häufig stehen Fragestellungen zur Konformation oder Konfiguration eines Analyten jedoch auch im Zusammenhang mit Wechselwirkungen zwischen z.B. Substrat und Wirkstoff (Prinzip des *induced fits*),^[18] welche mit der Annahme eines starren Molekülgerüsts nicht ausreichend zu beschreiben sind. An dieser Stelle bieten gegebenenfalls die zweidimensionale IR-Spektroskopie^[19-20] und vor allem die NMR-Spektroskopie Möglichkeiten, Informationen zur räumlichen Struktur eines Analyten in Lösung sowie dessen konformelle Flexibilität zu erlangen.

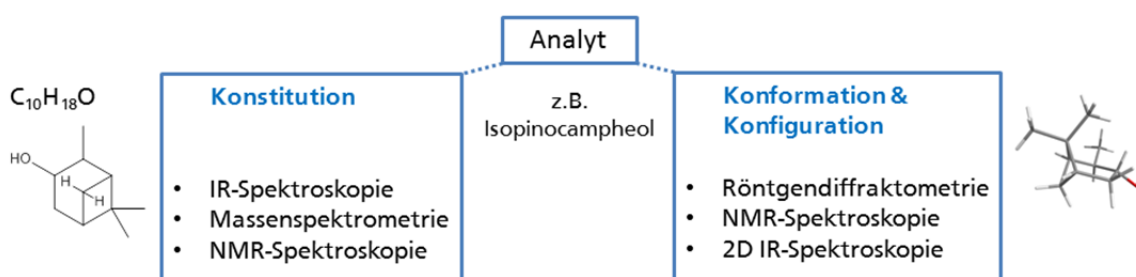


Abbildung 2-1: Übersicht der gängigen Methoden zur Bestimmung der Konstitution sowie der Konformation und Konfiguration eines Analyten (gezeigt am Beispiel (-)-Isopinocampheol **9**).

Alle Effekte der NMR-Spektroskopie basieren auf den verschiedenartigen Wechselwirkungen zwischen Kernspins im lokalen Magnetfeld: der chemischen Verschiebung δ , der skalaren Kopplung J , der Quadrupolkopplung $|\Delta\nu_Q|$ sowie der dipolaren Kopplung D . Hierbei ist zu beachten, dass sich die beiden zuletzt genannten durch Translation und Rotation der Moleküle in

isotroper Lösung herausmitteln und rein anisotrope NMR-Parameter darstellen, wohingegen die chemische Verschiebung und skalaren Kopplungen sowohl isotrope als auch anisotrope Anteile aufweisen.

Protonenspektren liefern mittels der chemische Verschiebung, der charakteristischen Kopplungsmuster und der Anzahl und Intensität der Signale eine Vielzahl an Informationen, die teilweise bereits zur Bestimmung der Konstitution ausreichen. Das Hinzuziehen der ^{13}C -NMR-Spektroskopie und die Spektroskopie weiterer heteronuklearer NMR-aktiver Kerne ergänzen den Informationsgehalt. Vor allem jedoch die Anwendung zweidimensionaler NMR-Methoden^[21] erlaubt die Korrelation sowohl heteronuklearer als auch homonuklearer Kerne: beobachtete Kopplungen zwischen benachbarten Protonen (COSY, *Correlation Spectroscopy*)^[22] sowie die Bestimmung miteinander verbundener Protonen und Kohlenstoffe (HSQC, *Heteronuclear Single Quantum Coherence*)^[23] liefern Strukturfragmente, die wiederum durch Kopplungen über mehrere Bindungen (2J , 3J , 4J) hinweg miteinander verknüpft werden können (HMBC, *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*)^[24]. All diese Experimente beruhen auf dem Magnetisierungstransfer über skalare Kopplungen (die Kopplungspfade einiger typischer NMR-Experimente sind im oberen Teil von Abbildung 2-2 veranschaulicht).

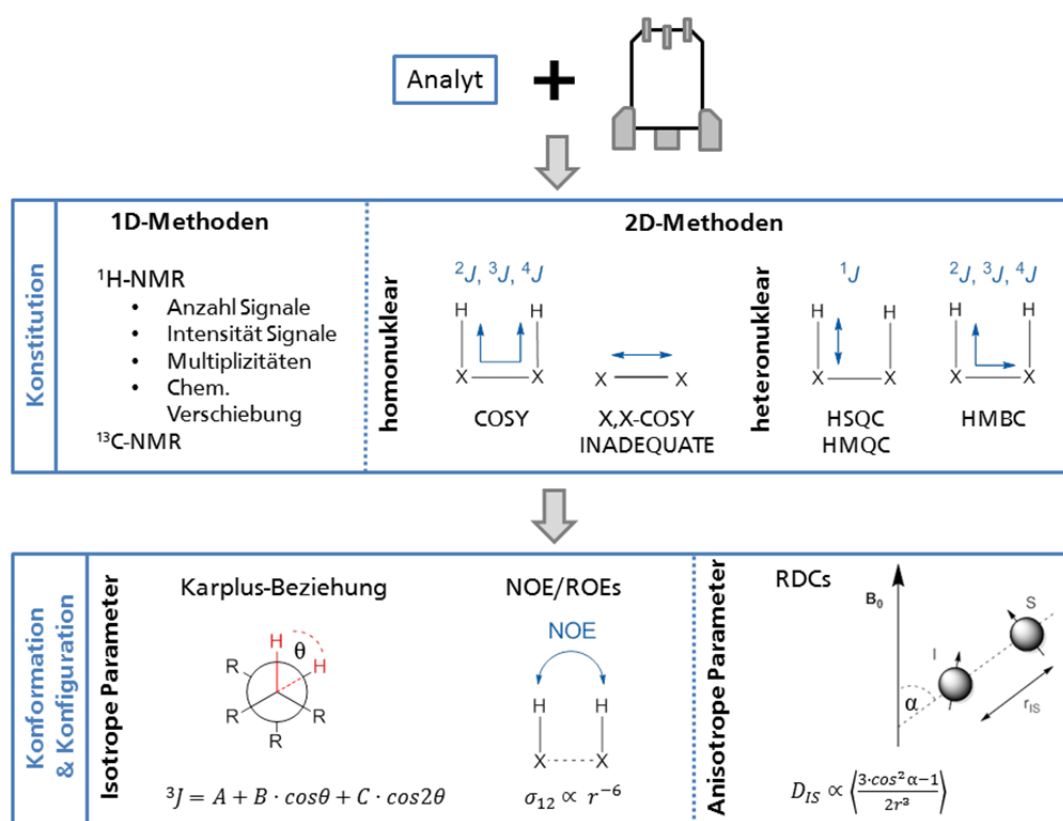


Abbildung 2-2: Ausgewählte NMR-spektroskopische Methoden und Parameter zur Aufklärung der Konstitution (oben) und Konformation sowie Konfiguration eines Analyten (unten).

Zur Aufklärung der konformationellen und konfigurativen Struktur mittels NMR-Spektroskopie können die benötigten Winkel-Informationen mithilfe der Karplus-Beziehung^[3-5] aus Kopplungskonstanten abgeleitet und Abstände mithilfe des Kern Overhauser Effekts^[6-7] (NOE, *Nuclear Overhauser Effect*) bestimmt werden.

Die Karplus-Beziehung, die eine empirische Abhängigkeit der vicinalen Kopplungskonstanten vom Torsionswinkel θ beschreibt (vgl. Abbildung 2-3), erfordert auf Grund von Substituenteneinflüssen eine Parametrisierung für jedes einzelne System (vgl. Abbildung 2-2: Parameter A, B, C). Zudem sind zu jeder bestimmten $^3J_{\text{H-H}}$ -Kopplungskonstanten mehrere denkbare Diederwinkel θ möglich, sodass keine eindeutige Bestimmung getroffen werden kann. Liegen empirisch ermittelte Parameter zu dem System vor (oder können experimentelle mit basierend auf der Struktur berechneten Kopplungskonstanten korreliert werden) ist der Informationsgehalt der Kopplungskonstanten jedoch nicht zu unterschätzen.^[25] Dies ist nicht nur auf vicinale H-H-Kopplungen beschränkt.^[26]

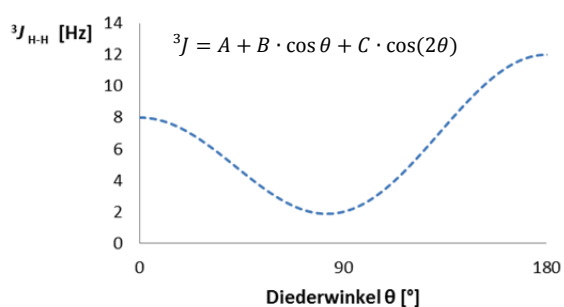


Abbildung 2-3: Aus der Abhängigkeit der vicinalen Kopplungskonstanten kann die relative Orientierung zweier koppelnder Spins anhand des Torsionswinkels abgeleitet werden (Darstellung für die Parameter $A = 6$, $B = -2$, $C = 4$).^[3]

Der wohl etablierteste Ansatz zur Aufklärung dreidimensionaler Strukturen ist die Bestimmung von Abständen zwischen zwei Atomen mittels NOE-Spektroskopie.^[27-28] Hierbei werden auf dipolaren Wechselwirkungen beruhende Relaxationswege durch den Raum ausgenutzt. Der Kern Overhauser Effekt bewirkt eine Intensitätsveränderung eines Signals, wenn ein Spin in räumlicher Nähe aus dem Gleichgewicht ausgelenkt wird (z.B. durch selektive Einstrahlung). Zur Rückgewinnung des Gleichgewichts tritt über dipolare Wechselwirkungen ein Magnetisierungstransfer auf einen räumlich nahen Spin auf (mittels Doppelquanten- und Nullquantenübergänge mit den entsprechenden Raten W_2 bzw. W_0), was eine Signalverstärkung bzw. -erniedrigung bewirkt. Dabei ist der NOE von dem Abstand r der Spins zueinander, der Korrelationszeit τ_c und damit verbunden der Molekülgröße abhängig.^[28] Für die Kreuzrelaxationsrate σ_{12} gilt folgender Zusammenhang:

$$\sigma_{12} = W_2 - W_0 \sim b^2 \tau_c \sim \frac{1}{r^6} \quad \text{Gl. 1}$$

Wobei b die dipolare Kopplung der beiden Spins ist. NOE-Wechselwirkungen sind kurzreichweitig ($\text{NOE} \sim r^{-6}$), sodass maximal Abstände von bis zu 5 Å bestimmt werden können. Qualitativ können NOESY- (basierend auf longitudinaler Kreuzrelaxation) und ROESY- (*Rotating Frame Overhauser Effect Spectroscopy*, basierend auf transversaler Kreuzrelaxation) Experimente ebenfalls zur Verknüpfung von Strukturelementen herangezogen werden.^[29-31] Im Fall eines hohen Grads an Flexibilität oder einer geringen Anzahl an Protonen (hoch substituierte stereogene Zentren) kann man jedoch an die Grenzen dieser Methoden stoßen, sodass komplementäre Methoden hinzugezogen werden müssen.

Komplementäre Informationen bezüglich der räumlichen Struktur können aus residualen dipolaren Kopplungen (vgl. Kapitel 2.1.2)^[9,12] gewonnen werden. Diese enthalten sowohl Abstands- als auch Winkelinformationen und weisen im Gegensatz zu den kurzreichweitigen NOEs einen globalen Charakter auf. Zur Beobachtung dipolarer Wechselwirkungen zweier Spins ist es jedoch erforderlich, eine Vorzugsorientierung des Analyten hinsichtlich des Magnetfelds zu induzieren. Diese Vorzugsorientierung wird durch sogenannte Orientierungsmedien oder auch Alignmentmedien (vgl. Kapitel 2.2) realisiert.^[8,14] Die NMR-Spektroskopie in Orientierungsmedien stellt dabei einen Kompromiss aus der hochaufgelösten Flüssigkeits-NMR Spektroskopie und der Festphasen-NMR-Spektroskopie (SS-NMR, *Solid State* NMR) dar. Ziel ist es, hochaufgelöste Spektren zu erhalten, die zusätzlich das Beobachten anisotroper Interaktionen (vor allem dipolarer Kopplungen) erlauben.

Im Folgenden soll näher auf den physikalischen Hintergrund der (residualen) dipolaren Kopplungen und deren Anwendung in der Strukturaufklärung eingegangen werden.

2.1.2. Residuale dipolare Kopplungen als NMR-Parameter in der Strukturaufklärung

Physikalischer Hintergrund der residualen dipolaren Kopplungen

Im Gegensatz zu den skalaren Kopplungen entlang von Bindungen, basieren dipolare Kopplungen auf Spin-Spin-Interaktionen durch den Raum. Dabei sind sowohl intermolekulare als auch intramolekulare dipolare Wechselwirkungen möglich. Diese Wechselwirkungen treten auch in isotroper Lösung auf, sind jedoch aufgrund der Mittelung durch Translation und Rotation der Moleküle nicht zu beobachten.

Für ein Spinpaar I und S in einem starren Molekül, das eine bevorzugte zeitliche Orientierung zum Magnetfeld B_0 aufweist (vgl. Abbildung 2-4), gilt bezüglich der dipolaren Kopplung D_{IS} :

$$D_{IS} = -\frac{\hbar\gamma_I\gamma_S\mu_0}{8\pi^2} \cdot \frac{1}{r_{IS}^3} \left\langle \frac{3\cos^2\alpha - 1}{2} \right\rangle \quad \text{Gl. 2}$$

Mit den gyromagnetischen Verhältnissen der beiden interagierenden Spins γ_I und γ_S , den Naturkonstanten μ_0 und \hbar , dem Abstand r_{IS} der beiden Spins zueinander und dem Winkel α , der

von dem Spinverbindungsvektor \vec{IS} und dem statischen Magnetfeld B_0 eingeschlossen wird. Die zeitliche Mittelung der Orientierung ist durch den in Klammern gestellten Term gegeben. Bei flexiblen Molekülen ist zu beachten, dass auch der Abstand der Spins r_{IS} einer zeitlichen Mittelung unterliegt.

Parallele und antiparallele Ausrichtung der beiden Spins zueinander verändern das effektive Magnetfeld des Kopplungspartners, sodass die Kopplung in einer zusätzlichen Aufspaltung im Spektrum resultiert.

In der Festkörper-NMR dominieren die dipolaren Kopplungen, die in der Größenordnung einiger kHz liegen, die Spektren, sodass andere Wechselwirkungen wie J -Kopplungen nicht zugänglich sind. Erst die Rotation der Probe um den magischen Winkel ($\alpha = 57.4^\circ$; MAS, *Magic Angle Spinning*)^[32] führt dazu, dass der Kosinusterm der dipolaren Kopplung verschwindet und aufgelöste Spektren erhalten werden. Eine Übersicht zur Methoden der SS-NMR und deren Anwendung in der Chemie ist in folgendem Review gegeben.^[33]

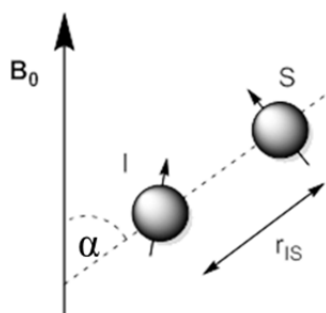


Abbildung 2-4: Die dipolare Wechselwirkung eines Spinpaars I-S wird durch den Abstand r_{IS} sowie dem Winkel α zwischen Spinvektor \vec{IS} und Magnetfeld B_0 bestimmt.

Im Falle einer schwachen Orientierung des Analyten, erstmals beschrieben von Bax,^[34] wird die Größe der dipolaren Kopplung auf einen geringen Restanteil herunterskaliert: *residuale* dipolare Kopplungen werden beobachtet. Diese sind in der Größenordnung bzw. sogar kleiner als die skalare Kopplung. Der bisherige Mangel an Methoden, eine solche passende geringe Orientierung des Analyten zu induzieren,^[35-36] die hochaufgelöste und leicht interpretierbare Spektren gewährleisten, führte dazu, dass RDCs erst in den letzten Jahrzehnten als Parameter in der organischen Strukturaufklärung an Bedeutung gewannen.^[8-13]

Ein Vergleich einer Spur aus einem isotropen und einem anisotropen CLIP-HSQC-Spektrum (*CLear In Phase*)^[37] des Analyten β -Pinen **10** ist in Abbildung 2-5 gezeigt: In der anisotropen Probe tritt zusätzlich zur skalaren Kopplung J_{CH} die dipolare Kopplung D_{CH} , die sowohl positiv als auch negativ sein kann, auf. Die resultierende totale Kopplungskonstante T_{CH} entspricht der

Summe dieser ($^1T_{CH} = 2 ^1D_{CH} + ^1J_{CH}$). Durch die Messung der Kopplungskonstanten in isotroper Lösung und im schwach orientierenden Alignmentmedium, wird somit die dipolare Restkopplung $^1D_{CH}$ zugänglich.

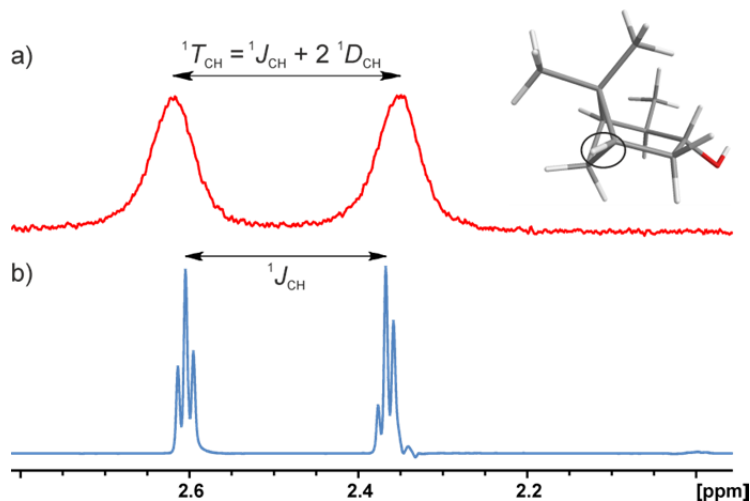


Abbildung 2-5: Vergleich einer Spur aus einem CLIP-HSCQ-Spektrum^[37]: a) Totale Kopplungskonstante $^1T_{CH}$ über eine Bindung gemessen an β -Pinen **10** in einer LLC-Phase PBLG **2** in $CDCl_3$; b) isotrope Kopplungskonstante $^1J_{CH}$ gemessen an β -Pinen **10** in $CDCl_3$.

Neben der dipolaren Kopplung wird für Quadrupolkerne, deren elektrische Ladungsverteilung nicht sphärisch ist ($Spin > 1/2$, z.B. 2H), in einer anisotropen Umgebung zusätzlich die Quadrupolkopplung sichtbar, sodass die Quadrupolaufspaltung deuterierter Lösungsmittel als Indikator bzw. Sonde für eine anisotrope Umgebung genutzt werden kann.^[38] Dabei gibt die Größe der Quadrupolaufspaltung Aufschluss über den vorliegenden Orientierungsgrad in der Probe, während die Linienbreite der Signale Auskunft über die Magnetfeld- und Probenhomogenität gibt. Shimprobleme und Inhomogenitäten in der Probe können jedoch nicht so einfach mittels 1D-Methoden unterschieden werden. Dazu ist das Hinzuziehen orts aufgelöster NMR-Spektroskopie notwendig. Mittels Gradienten-NMR können 2H -Images entlang der z -Achse aufgenommen werden, die Inhomogenitäten in der Probe erkennen und die Shimqualität beurteilen lassen.^[39]

Auswertung von RDCs zur Strukturaufklärung

Die einfachste Methode RDCs zu interpretieren, basiert auf der Tatsache, dass parallel ausgerichtete gleichartige Spinpaare gleich große dipolare Kopplungskonstanten aufweisen. Dies ermöglicht die Zuordnung axial stehender Protonen in Ringen und erlaubt es gegebenenfalls einfache strukturanalytische Fragen zu beantworten.^[12,40-41]

Andernfalls ist es notwendig, die mittlere Orientierung des Moleküls zum Magnetfeld zu kennen.^[12,14] Im Fall eines starren Molekülgerüsts (fixierte Abstände und Winkel zwischen den Atomen), basiert die Orientierung nur auf die durch das Orientierungsmedium induzierte eingeschränkte Rotation der Moleküle. Die mittlere Orientierung wird mithilfe eines Alignmenttensors beschrieben.^[35,42] Dabei handelt es sich um eine symmetrische, spurlose 3 x 3-Matrix, die basierend auf den experimentellen RDC-Werten anhand mathematischer Methoden wie der Singulärwertzerlegung (SVD, *Singular value decomposition*) zugänglich wird.^[43] Um die Matrix zu bestimmen, sind fünf unabhängige RDCs, die nicht parallel zueinander sind und von denen nicht mehr als drei in einer Ebene liegen, notwendig. Ab sechs experimentellen RDCs ist der Tensor überdeterminiert und enthält Informationen zur Qualität der Molekülstruktur.

Basierend auf dem Alignmenttensor und der Molekülgeometrie eines Strukturvorschlags, werden theoretische RDC-Werte berechnet, die mit den experimentellen korreliert werden. Anhand der Güte der Korrelation (z. B. anhand des RMSD-Wertes oder des Qualitätsfaktors Q) können auf diese Weise Strukturvorschläge verifiziert oder falsifiziert werden. Hierbei ist zu beachten, dass zur Bestimmung von Relativkonfigurationen alle möglichen Kombinationen abgedeckt werden müssen, um die Struktur, die den besten Fit aufweist, auszumachen. Für eine tiefergehende mathematische Beschreibung sei an dieser Stelle auf die entsprechende Literatur verwiesen.^[42]

Die zur Anwendung der RDCs in der Strukturaufklärung notwendigen Schritte sind in Abbildung 2-6 verdeutlicht: skalare Kopplungskonstanten des Analyten $^1J_{CH}$ in isotroper Lösung und totale Kopplungskonstanten $^1T_{CH}$ im Orientierungsmedium sind zu bestimmen, sodass daraus die dipolaren Kopplungskonstanten $^1D_{CH}$ (RDC_{exp}) berechnet werden können.

Mittels des erhaltenen RDC-Datensatzes (RDC_{exp}), einem Strukturvorschlag und einer geeigneten Software, in dieser Arbeit das in hotFCHT^[44] implementierte RDC-Modul RDC@hotFCHT^[45], wird die mittlere Orientierung des Analyten in Form des Alignmenttensors berechnet. Aus diesem und einem Strukturvorschlag werden wiederum theoretische RDCs (RDC_{calc}) bestimmt, die mit den experimentellen (RDC_{exp}) korreliert werden, um die Güte der Strukturvorschläge zu beurteilen.

Im Falle molekularer Flexibilität, reicht ein Alignmenttensor nicht zur Beschreibung des Systems aus.^[45-47] Somit wird anstelle eines Strukturvorschlags ein Ensemble an Konformeren verwendet. Idealerweise wird das System nicht nur mit einem Konformerensemble sondern auch mit mehreren Alignmenttensoren beschrieben (MCMT, *Multi Conformer Multi Tensor fit*). Mathematisch sind hierfür sehr viele Kopplungskonstanten notwendig, die experimentell nur in seltenen Fällen zugänglich sind.^[47-48] Näherungsweise wird daher ein *gemeinsamer* Tensor für das gesamte Konformerensemble angenommen (MCST, *Multi Conformer Single Tensor fit*).^{[45-}

^{47]} Im Rahmen dieser Arbeit werden der Einfachheit halber Analyten mit einem nahezu starren

Molekülgerüst betrachtet, die ausreichend mit einem Konformer und einem Alignmenttensor beschrieben werden können (SCST, *Single Conformer Single Tensor fit*).

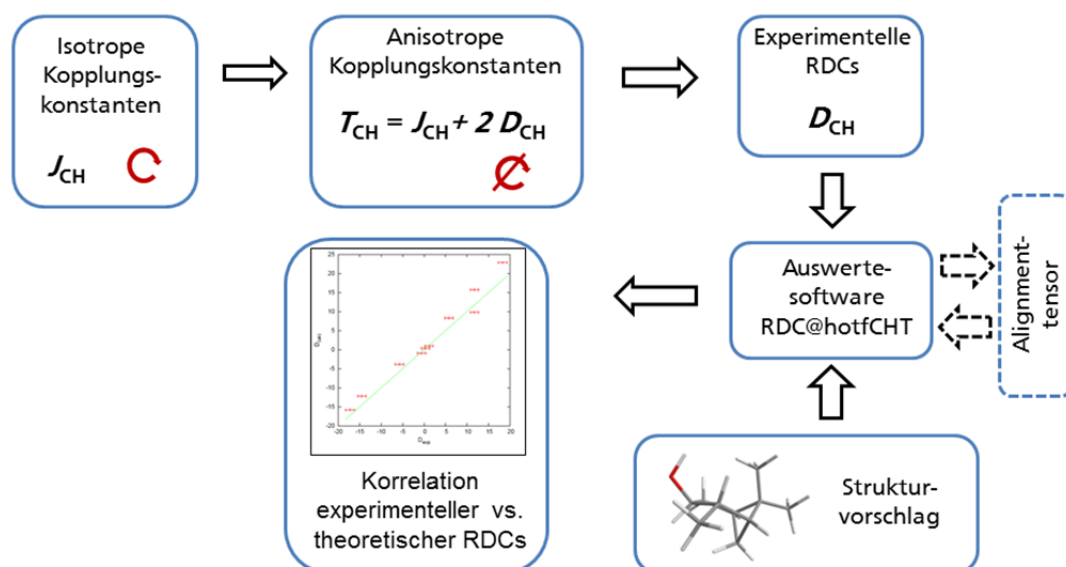


Abbildung 2-6: Eine RDC-basierte Strukturaufklärung erfordert die Bestimmung der experimentellen residualen dipolaren Kopplungen aus den anisotropen und isotropen Kopplungskonstanten und deren Auswertung mittels einer Software zur Überprüfung von Strukturvorschlägen.

Meßmethoden zur Bestimmung von RDCs

Zur Bestimmung der Kopplungskonstanten (hauptsächlich $^1J_{CH}$ und $^1T_{CH}$) können verschiedene 2D-NMR-Experimente verwendet werden, die eine Extraktion der Kopplungskonstanten aus der direkten oder indirekten Dimension ermöglichen. Die Experimente, die im Rahmen dieser Arbeit angewandt wurden, sind in Tabelle 2-1 zusammengestellt. Die Bestimmung heteronuklearer Kopplungskonstanten, im Falle organischer Moleküle vorwiegend $^1J_{CH}$ -Kopplungen, erfolgt anhand J -gekoppelter HSQC-Experimente. F2-gekoppelte Experimente wie das CLIP/CLAP-HSQC (*Clear in Phase/ Clear Antiphase*)^[37] bieten den Vorteil, dass bei gleicher Messzeit im Vergleich zu F1-gekoppelten Experimenten Spektren mit einer besseren Auflösung erhalten werden. Aus diesen Experimenten sind prinzipiell alle Kopplungskonstanten zugänglich. Signalüberlapp und durch starke Kopplung gestörte Multipllettstrukturen, können jedoch vor allem im anisotropen Fall die Anzahl der zugänglichen Kopplungen erniedrigen. Ist dies der Fall, können zum einen durch Unterdrückung homonuklearer Kopplungen (mittels BIRD^[49] oder pBIRD-Filter^[50]) Multipllettstrukturen in Singulett überführt werden. Zum anderen kann Signalüberlapp durch Ausweichen auf ein F1-gekoppeltes HSQC^[51-52] umgangen werden. Die geringere Auflösung dieses Experiments wird durch die Einführung eines Skalierungsfaktors kompensiert. Nachteilig ist, dass für diastereotope Protonen lediglich die Summe der Kopplungskonstanten zugänglich

ist, sodass zusätzlich auf eine Variante eines F1-gekoppelten HSQCs^[53] zurückgegriffen werden muss, die speziell die Extraktion von Kopplungskonstanten diastereotoper Protonen ermöglicht.

Tabelle 2-1: Übersicht ausgewählter NMR-Experimente, die zur Bestimmung verschiedener Kopplungskonstanten herangezogen werden können.

Pulssequenz	Kopp- lungen ^[a]	Bestimmung	Anmerkung	Literatur
CLIP/ CLAP-HSQC	$^1J_{CH}$	Heteronukleare Kopplungskonstanten (aus der direkten Dimension, F2)	Grundsätzlich alle Kopplungskonstanten zugänglich; evtl. starke Kopplungsartefakte (gestörte Multiplettsignale) oder Signalüberlagerung	[37]
F1-gekoppeltes HSQC (mit BIRD-Filter)	$^1J_{CH}$	Heteronukleare Kopplungskonstanten (aus der indirekten Dimension, F1)	Kopplungen diastereotoper Protonen nur als Summe erhältlich	[51-52]
F1-gekoppeltes HSQC (mit Multiquanten- entwicklung)	$^1J_{CH}$	Heteronukleare Kopplungskonstanten (aus der indirekten Dimension, F1)	Nur Kopplungen für diastereotope Protonen in Methylengruppen zugänglich, komplementäre Informationen zu F1-gek. HSQC	[53]
CLIP-HSQC (mit BIRD Filter)	$^1J_{CH}$	Heteronukleare Kopplungskonstanten (aus der direkten Dimension, F2)	Breitband Protonen-entkoppelt	[49]
CLIP-HSQC (mit pBIRD Filter)	$^1J_{CH}$	Heteronukleare Kopplungskonstanten (aus der direkten Dimension, F2)	Komplett Breitband Protonen entkoppelt, inkl. diastereotoper Methylengruppen	[50]
HETLOC	$^nJ_{CH}$	Heteronukleare langreichweitige Kopplungskonstanten (aus der direkten Dimension, F2)	Langreichweitige heteronukleare Kopplungen, nicht ausgehend von quartären Kohlenstoffen	[54-55]
XLOC	$^nJ_{HH}$	Homonukleare langreichweitige Kopplungskonstanten (aus der direkten Dimension, F2)	Langreichweitige homonukleare Kopplungen, nicht ausgehend von quartären Kohlenstoffen	[56-57]

[a] Im anisotropen Medium wird entsprechend die totale Kopplungskonstante ($^1J_{CH}$, $^nJ_{CH}$, $^nJ_{HH}$) erhalten, die zur Berechnung der RDCs ($^1D_{CH}$, $^nD_{CH}$, $^nD_{HH}$) verwendet wird.

Ist die Anzahl der erhaltenen RDCs noch nicht ausreichend, können zusätzlich langreichweitige heteronukleare (zugänglich aus dem HETLOC-Experiment^[54-55], *H*eteronuclear *L*ong *R*ange *C*oupling) oder homonukleare (zugänglich aus dem XLOC-Experiment^[56-57], *X* nucleus for *L*ong

Range Coupling) Kopplungskonstanten gemessen werden. Ein Nachteil ist hier, dass die langreichweitigen Kopplungskonstanten sehr klein und die Sensitivität der Experimente vergleichsweise gering sind, was zu großen relativen Fehlern führt.

Als Abschluss dieses Kapitels sollen einige Beispiele gezeigt werden, in denen die räumliche Struktur mittels RDCs bestimmt werden konnte, um die Stärke dieser Methode zu verdeutlichen.

Anwendung von RDCs in der Strukturaufklärung organischer Verbindungen

Der größte Vorteil der RDCs ist, dass durch den globalen Charakter einhergehend mit der externen Referenz des Magnetfelds, eine Vielzahl stereogener und stereotoper Zentren relativ zueinander in Bezug gesetzt werden können, auch wenn diese sich weit voneinander entfernt im Molekül befinden. Prinzipiell ermöglichen RDCs die Zuordnung diastereotoper Gruppen bzw. Protonen, die Bestimmung von Relativkonfigurationen, Studien zu Konformationen eines Analyten sowie bei Verwendung eines homochiralen Orientierungsmediums eine Differenzierung von Enantiomeren (vgl. hierzu Kapitel 0).

Mittlerweile wurde eine Vielzahl verschiedener Analyten mit RDCs entweder zur Validierung der Methode oder um deren räumliche Struktur auf diese Weise aufzuklären untersucht, wenn komplementäre Methoden versagten. Für eine ausführliche Übersicht mittels RDC untersuchter Analyten sei an dieser Stelle auf die entsprechende Literatur hingewiesen.^[9,14,58] Einige Beispiele (vgl. Abbildung 2-7) werden im Folgenden erläutert.

In Abbildung 2-7a sind die Strukturen verschiedener Naturstoffe und Analyten dargestellt, die alle ein relativ **starres Molekülgerüst** aufweisen. Für Strychnin **11** konnte von THIELE demonstriert werden, dass die **Zuordnung diastereotoper Protonen** basierend auf der RDC-Methode möglich und eine falsche Zuordnung diastereotoper Protonen zu signifikant schlechteren Fits der experimentellen gegen die theoretisch berechneten RDCs führt.^[59]

Die Analyten Spiroinden **12** und Ludartin **13** wurden hingegen bezüglich ihrer **Relativkonfiguration** untersucht. Das Spiroinden **12** weist drei stereogene Zentren auf, wobei die beiden stereogenen Zentren des Cyclopropanrings *cis* zueinander stehen müssen. Somit verblieben zwei diastereomere Strukturvorschläge für die RDC-Analyse, die von LUY ET AL.^[60] evaluiert wurden. Dies erlaubte eine eindeutige Bestimmung der gezeigten Relativkonfiguration, die in Übereinstimmung mit der Röntgenstrukturanalyse war.

Ebenso konnten von GIL ET AL.^[61] mittels RDC-Analyse zwei postulierte Diastereomere des Ludartins **13** differenziert werden. Die beiden postulierten Diastereomere unterschieden sich durch gegensätzliche Absolutkonfigurationen des Epoxidrings und der Methylgruppe. Da NOEs und ³J-Kopplungen in diesem Fall keine eindeutige Zuordnung der Ausrichtung des Epoxidrings erlaubten, konnte zuvor die Relativkonfiguration nur über Derivatisierung des Analyten **13**

bestimmt werden. Der Einsatz von RDCs führte nicht nur zu einer weniger aufwendigen Methode zur Bestimmung der Relativkonfiguration, sondern ebenfalls zur Zuordnung bislang unbestimmter diastereotoper Protonen.^[61]

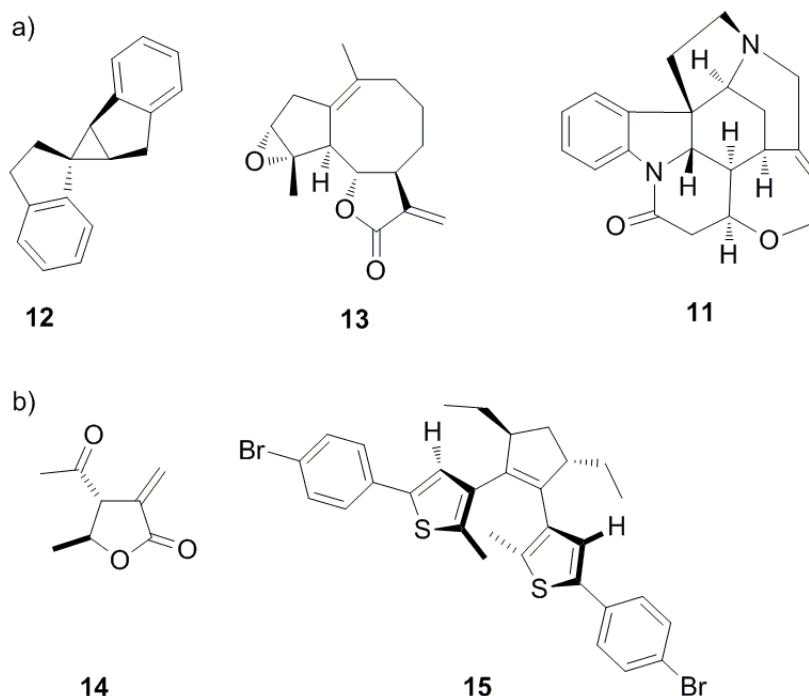


Abbildung 2-7: Mit RDC untersuchte Analyten unterteilt in a) Strukturen verschiedener Naturstoffe mit starrem Molekülgerüst und b) Beispiele konformell flexibler Moleküle.

Die in Abbildung 2-7 b) gezeigten Beispielmoleküle weisen im Gegensatz zu den bisher erläuterten Analyten **konformationelle Flexibilität** auf. Das Lacton **14** wurde bezüglich der **Relativkonfiguration** untersucht. Erste Auswertungen der erhaltenen RDCs mittels SCST-fit zeigten, dass für die *trans*-Konfiguration eine bessere Korrelation der experimentellen RDCs (D_{exp}) zu den theoretisch berechneten (D_{calc}) erhalten werden konnte.^[62] Eine gute Korrelation der RDC-Daten konnte jedoch erst über die Beschreibung der Struktur mithilfe eines Konformerensembles (MCST-fit bzw. MCMT-fit) erhalten werden.^[47] Auf diese Weise war zudem die Bestimmung der **Konformerenpopulation** möglich, die mit der aus NOE-Daten erhaltenen übereinstimmt.^[31,47]

Ein weiteres interessantes Beispiel ist der Photoschalter **15**, der diastereoselektiv in eine geschlossene Form überführt werden kann.^[63] Voraussetzung für den lichtinduzierten Ringschluss ist eine antiparallele Ausrichtung der Dithienylcyclopentene (wie gezeigt in Abbildung 2-7b). Diese kann durch eine Einschränkung der freien Drehbarkeit durch die Implementierung sterisch anspruchsvoller Substituenten bevorzugt werden. Mittels RDC-Analyse

konnte Einsicht in die in Lösung vorliegenden **Rotationskonformere und deren Population** erhalten werden.^[63]

Zudem ermöglichten RDCs die Bestimmung der räumlichen Struktur von **Reaktionsintermediaten** und trugen somit zur mechanistischen Aufklärung Palladium katalysierter stereoselektiver Reaktionen wie einer allylischen Substitution^[64] und einer allylischer Alkylierung^[65] bei.

Durch die Kombination von RDC-Analytik und Simulation chiroptischer Methoden konnten für die Analyten Dibromopalau'amin^[66] und einem Anti-Malariawirkstoff Mefloquin^[67] bereits Absolutkonfigurationen bestimmt werden. Für Moleküle mit mehreren stereogenen Zentren, kann eine solche Bestimmung jedoch durch dominierende Effekte einzelner Stereozentren erschwert werden. Wie bereits betont, ist zur Beobachtung residualer dipolarer Kopplung eine Vorzugsorientierung des Analyten zum Magnetfeld notwendig, die mittels Alignmentmedien realisiert werden kann. Auf diese soll im nächsten Kapitel eingegangen werden.

2.2. Orientierungsmedien

2.2.1. Anforderungen an Orientierungsmedien

Erst mit der Entwicklung schwach orientierender Alignmentmedien, konnte der Kompromiss hochaufgelöster Spektren, welche die Extraktion residualer dipolarer Kopplungen ermöglichen, realisiert werden. Da zunächst hauptsächlich auf wässrigen Systemen basierte Orientierungsmedien existierten, führte dies zur Etablierung von RDCs in der Bio-NMR.^[68]

Aufgrund der Löslichkeit mussten zur Untersuchung kleiner organischer Moleküle mit organischen Lösungsmitteln kompatible Systeme entwickelt werden.^[8-10,12] Prinzipiell gibt es in organischen Medien zwei Ansätze, eine Vorzugsorientierung der Analyten zu induzieren: durch das Einbringen in anisotrop gequollene Polymergele (SAG, *Strain induced Alignment in a Gel*, Kapitel 2.2.2) sowie in lyotrope flüssigkristalline Phasen (Kapitel 2.2.3).^[8-10,12] Zur Messung von RDCs in Biomolekülen kommen zusätzlich paramagnetische Ionen zum Einsatz, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht genauer eingegangen wird.^[68]

Die Alignmentmedien sollen einen geringen Orientierungsgrad aufweisen (Ordnungsparameter $S \sim 10^{-4} - 10^{-5}$), kompatibel mit den gängigen organischen NMR-Lösungsmitteln sein und sich inert gegenüber den Analyten verhalten.^[8-10,12] Des Weiteren weisen homochirale Alignmentmedien basierend auf diastereomorphen Wechselwirkungen mit den Analyten enantiodiskriminierende Eigenschaften auf. Hintergründe zur Enantiodiskriminierung in homochiralen Alignmentmedien sind in Kapitel 2.2.4 dargelegt.

2.2.2. Anisotrop gequollene Gele

Wird ein getrocknetes quervernetztes Polymerstäbchen in einem anisotropen Körper wie etwa einem NMR-Röhrchen gequollen, so entstehen anisotrope Kavitäten, welche die freie Rotation der Analytmoleküle einschränken. Dies ist darauf zurück zu führen, dass das horizontale Quellen durch die Seitenwände begrenzt ist, so dass ab einem gewissen Zeitpunkt vertikale Scherkräfte dominieren (vgl. Abbildung 2-8).^[69-70] Vorteil dieser Methode ist, dass durch Parameter wie etwa der Quervernetzungsdichte, dem Durchmesser des getrockneten Polymerstäbchens oder durch den Gebrauch eines Stretchapparates oder Shigemi-Stempels das Quellverhalten beeinflusst und somit der vorliegende Orientierungsgrad angepasst werden kann.^[14] Nachteilig ist, dass sowohl das Quellen des Geles bis zu einem Gleichgewichtszustand als auch die Diffusion des Analyten in das Gel, zeitaufwändig sind. Restsignale des Gels sowie Monomers und Radikalstarters in den Spektren behindern gegebenenfalls eine präzise Extraktion der Kopplungskonstanten.^[10] Jedoch ist mittlerweile eine Vielzahl an Gelen, die den ganzen Bereich der Lösungsmittel abdecken, verfügbar, sodass im Fall von Signalüberlappungen des Analyten mit Restsignalen des Gels auf ein anderes Polymergerüst ausgewichen werden kann. Attraktiv für apolare Lösungsmittel ist ein Poly(dimethylsiloxan)-Gel (PDMS **16**), das lediglich ein Signal bei 0.1 ppm aufweist, welches zusätzlich analog den Methoden der Wasserunterdrückung unterdrückt werden kann.^[71] Teuer aber galant, ist die Verwendung deuterierter quervernetzter Polymere, deren Verwendung geringere Analytkonzentrationen ermöglichen.^[72-73]

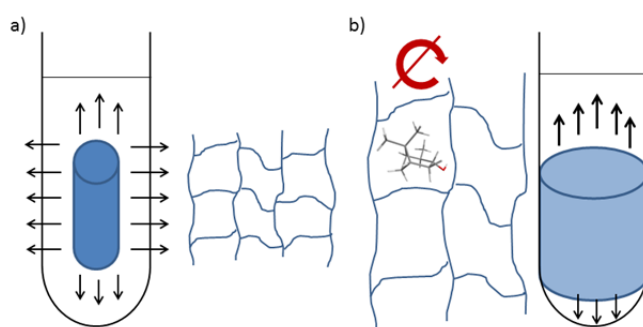


Abbildung 2-8: Schematische Darstellung des SAG-Prinzips: a) Isotropes Quellen eines Polymernetzes in alle Raumrichtungen; b) Durch die Glaswandung tritt mit der Zeit nur noch uniaxiales Quellen auf. Dadurch entstehen anisotrope Kavitäten, in denen die freie Rotation des Analyten eingeschränkt und eine Vorzugsorientierung induziert wird.

Ein Überblick verfügbarer Gele (mit Fokus auf den mit organischen Lösungsmitteln basierten Systemen) ist in Tabelle 2-2 zusammengestellt. Einige Strukturen der Polymere, die quervernetzt und gequollen Anwendung als Orientierungsmedium finden, sind in Abbildung 2-9 gegeben. Aus

der Übersicht der verfügbaren Gele wird ersichtlich, dass für viele Fragestellungen und verschiedenste Analyten Systeme zum Einsatz in der RDC-basierten Strukturaufklärung bereitstehen.

Besonders hinsichtlich homochiraler Gele, die enantiodifferenzierend wirken, besteht jedoch noch Entwicklungsbedarf. Neben quervernetzter Gelatine,^[74] die in DMSO gequollen werden kann, sowie einem quervernetzten PBLG 2-Gel,^[75] das die Vorteile chiraler LLC-Phasen und mit dem steuerbaren Orientierungsgrad von Gelen vereint, gibt es neuerdings auch Copolymerisate aus helikal-chiralen Polyacetylenen und Polystyrol^[76] als enantiodifferenzierende Gele für organische Analyten. Die besonderen Eigenschaften der enantiodifferenzierend wirkenden Orientierungsmedien werden in Kapitel 2.2.4 beschrieben. Im Fokus des folgenden Kapitels steht die andere Klasse organischer Alignmentmedien, die der lyotropen flüssigkristallinen Phasen. Diese erlauben im Vergleich zu den Gelen eine schnelle Probenvorbereitung.

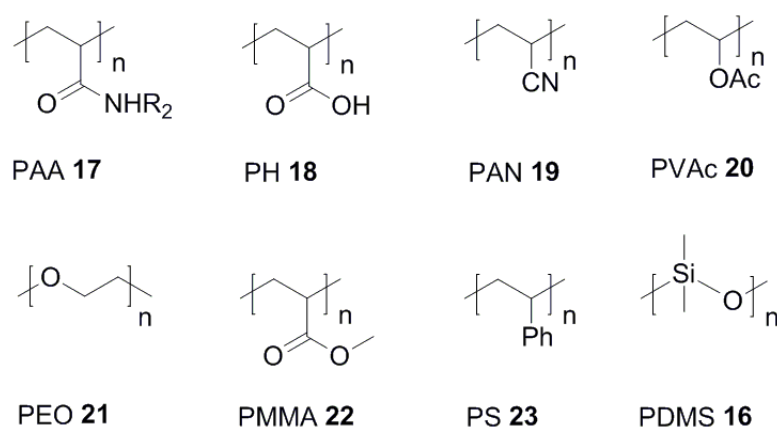


Abbildung 2-9: Strukturen einiger Polymere, die quervernetzt und anisotrop gequollen Anwendung als Alignmentmedium finden.

Tabelle 2-2: Übersicht ausgewählter publizierter Alignmentmedien, die auf dem SAG-Prinzip beruhen.

Quervernetztes Polymer	Lösungsmittel-kompatibilität	Anmerkung	Literatur
Gelatine	D ₂ O	Chiral, nicht kovalent quervernetzt (H-Brücken)	[77]
e ⁻ -Gelatine	D ₂ O, DMSO	Chiral, durch beschleunigte Elektronen quervernetzt	[74]
Kollagen	D ₂ O	Chiral	[78]
Poly(acrylamid) (PAA 17)	D ₂ O		[69,79]
Poly(acrylsäure)-poly(acrylamid)-Copolymere (PH 18-PAA 17)	D ₂ O	Geladen, je nach Monomerzusammensetzung	[80]

Quervernetztes Polymer	Lösungsmittelkompatibilität	Anmerkung	Literatur
Poly(acrylsäure)-poly(dimethylacrylamid)-Copolymere (PH 18-PDMMMA)	D ₂ O, DMSO, DMF	Geladen, je nach Monomerzusammensetzung	[81]
Di(ethylenglykol)-methylether-methacrylate (DEGMEMMA)	CD ₃ OD		[82]
Poly-(2-hydroxyethyl-methacrylat) (HEMA)	DMSO	<i>Proof of principle:</i> Extraktion isotroper und anisotroper Kopplungskonstanten aus einem Experiment	[83]
Poly(acrylonitril) (PAN 19) Deuteriertes Poly(acrylonitril) (dPAN)	DMSO, DMF s.o.		[84] [72]
Poly(vinylacetat) (PVAc 20)	CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂ , CD ₃ OD, CD ₃ CN, C ₆ D ₆ , Aceton, THF, Dioxan, EtOAc		[85]
Poly(ethylenoxid) (PEO 21)	CDCl ₃ , Aceton, DMSO, C ₆ D ₆ , TFE, CD ₃ CN, CD ₃ OD, D ₂ O		[86]
Poly(methylmethacrylat) (PMMA 22)	CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂ , CD ₃ CN, C ₆ D ₆ , Aceton, EtOAc	Vergleichbar zu Polystyrol 23, keine Signale im Aromatenbereich	[61]
Poly(styrol) (PS 23)	CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂ , C ₆ D ₆ , THF, Dioxan		[60]
Deuteriertes Poly(styrol) (dPS)	s. o.		[73]
Poly(dimethylsiloxan) (PDMS 16)	CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂ , C ₆ D ₆ , THF, Dioxan, <i>n</i> -Hexan	Isoliertes Singulett-Restsignal, kann unterdrückt werden	[71]
Poly-γ-(benzyl-L-glutamat), quervernetzt (PBLG 2)	CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂ , C ₆ D ₆ , THF, Dioxan	chiral	[75,87]
Poly(acetylen)-Poly(styrol)-Copolymere	THF	chiral	[76]

2.2.3. Lyotrope Flüssigkristalline Phasen

Im Fokus dieser Arbeit stehen Alignmentmedien aus lyotrop flüssigkristallinen Phasen, die auf helikalen Homopolyptiden basieren. Das Orientierungsprinzip dieser Phasen ist in Abbildung 2-10 veranschaulicht: Der Phasenbildner, in diesem Fall ein helikales Polymer, dessen Form näherungsweise als Stäbchen betrachtet werden kann, weist konzentrationsabhängig eine Vorzugsorientierung auf, die auf den Analyten übertragen wird und somit dessen freie Rotation einschränkt.

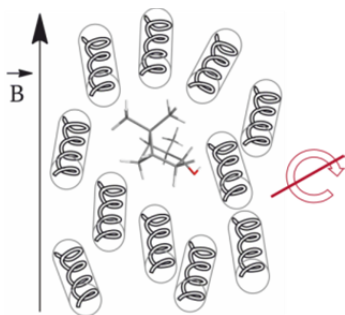


Abbildung 2-10: In einer nematischen Phase wird die Vorzugsorientierung der LLC-Phasenbildner auf den Analyten übertragen und somit dessen freie Rotation eingeschränkt.

Prinzipiell besitzen flüssigkristalline Phasen sowohl Eigenschaften einer Flüssigkeit (wie etwa Fluidität) als auch die eines kristallinen Festkörpers (einen gewissen Ordnungsgrad).^[88-89] Thermotrope Flüssigkristalle zeigen temperaturabhängig Übergangszustände zwischen kristallinem und geschmolzenem Zustand. Lyotrope Flüssigkristalle hingegen weisen in einem Kosolvenz konzentrationsabhängige flüssigkristalline Eigenschaften auf. Moleküle, die solche flüssigkristalline Phasen (auch Mesophasen genannt) ausbilden, haben eine anisotrope Form und können kalamitisch (stäbchenförmig) oder diskotisch (scheibchenförmig) sein. Je nach Anordnung der Molekülschwerpunkte und Ausrichtung der Mesogene werden unterschiedliche flüssigkristalline Phasen beobachtet (vgl. Abbildung 2-11).^[88-89] In diesen Phasen sind die in isotroper Lösung gegebenen Freiheitsgrade, die Rotation um die Molekülachsen sowie die Translation der Mesogene, teilweise eingeschränkt.

Nematische Phasen zeichnen sich durch eine Vorzugsorientierung und eine statistische Anordnung der Molekülschwerpunkte der Mesogene aus (vgl. Abbildung 2-11c).^[88-89] Die Mesogene können sich frei in Richtung der Vorzugsorientierung bewegen und um ihre anisotrope Achse rotieren. In smektischen Phasen liegen die Molekülschwerpunkte in Schichten definierter Dicke angeordnet vor und weisen ebenfalls eine Vorzugsorientierung auf.^[88-89] Abhängig von der Ausrichtung dieser Vorzugsorientierung zur Schicht werden verschiedene

Unterarten smektischer Phasen unterschieden (vgl. Abbildung 2-11b). Ist die Orientierung der Mesogene ungeordnet zur Schicht, wird die Phase als smektisch A bezeichnet. Ist sie parallel zur Schicht, liegt hingegen eine smektische B-Phase vor. Eine Phase deren Mesogene in einem definierten Winkel zur Schicht orientiert sind, wird als smektisch C bezeichnet. Im Vergleich zur nematischen Phase ist die Translation entlang der Vorzugsorientierung unterbunden. Cholesterische Phasen sind ähnlich den nematischen Phasen (vgl. Abbildung 2-11e). Die Vorzugsorientierung der Phase dreht jedoch kontinuierlich entlang der Schichten, sodass eine langreichweitige helikale Überstruktur vorliegt. Die Mesogene besitzen ein stereogenes Element, deren Art und Position die Gängigkeit der cholesterischen Phase beeinflusst.^[88-89]

Die Anisotropie der Phasen geht mit anisotropen optischen und elektronischen Eigenschaften einher, auf die zum Beispiel die charakteristische Doppelbrechung der flüssigkristallinen Phasen zurückzuführen ist.

Flüssigkristallinität wird sowohl für niedermolekulare Moleküle als auch hochmolekularen Verbindungen wie Polymeren beobachtet. Niedermolekulare Mesogene bestehen aus einem rigiden Zentrum, einem flexiblen Element zur Verhinderung der Kristallisation und Erhöhung der Entropie und einer funktionalen Gruppe, die ein Dipolmoment bzw. eine anisotrope elektronische Polarisierbarkeit in das Molekül einbringt und dipolare langreichweitige Wechselwirkungen zwischen den Mesogenen induziert.^[88-89]

Homopolypeptide **1** gehören zur Gruppe der hochmolekularen flüssigkristallinen Polymere. Aufgrund ihrer stabilen durch sterische Effekte und Wasserstoffbrückenbindungen generierten Sekundärstruktur, können sie näherungsweise als Stäbchen betrachtet werden.^[90-91] Die kritische Konzentration der Mesophase hängt direkt vom Aspektverhältnis, dem Verhältnis der Länge zum Durchmesser des Stäbchens, ab.

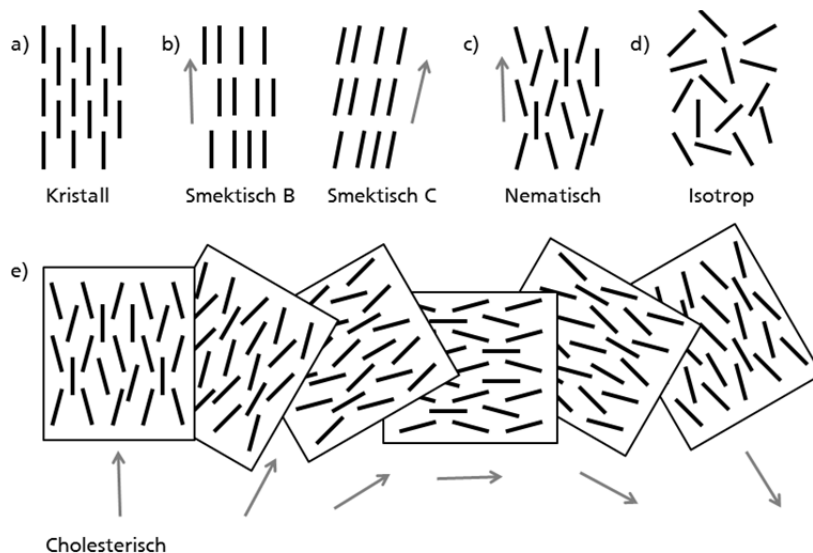


Abbildung 2-11: Verschiedene Phasen eines Mesogenen mit abnehmendem Ordnungsgrad (a-d): a) dreidimensional geordnete Struktur eines Kristalls; b) Anordnung der Mesogene in Schichten, die eine bevorzugte Orientierung in Richtung des Direktors aufweisen (smektische Mesophasen); c) statistische Anordnung der Molekülschwerpunkte der Mesogene, die eine bevorzugte Orientierung aufweisen (nematische Mesophase); d) ungeordnete Anordnung der Mesogene ohne Orientierung (isotrope Lösung). e) Chirale Mesogene können besondere nematische Phasen ausbilden, bei denen sich die Vorzugsorientierung entlang der Schichten helikal ändert (cholesterische Mesophase).

Als Maß für den Grad der Ordnung in der Mesophase dient der Ordnungsparameter S , der wie folgt definiert ist:^[92]

$$S = \left\langle \frac{3\cos^2\alpha - 1}{2} \right\rangle \quad \text{Gl. 3}$$

Dabei ist α der Winkel der Molekülachse zur Vorzugsorientierung der Phase und die eckigen Klammern stellen die Mittelung über die Ausrichtung aller Mesogene dar. Ist der Ordnungsparameter $S = 0$, liegt eine isotrope Lösung vor, für $S = 1$ sind alle Molekülachsen vollkommen parallel ausgerichtet. Der gewünschte Orientierungsgrad schwach orientierender flüssigkristalliner Phasen zur Messung von RDCs liegt zwischen 10^{-5} bis 10^{-4} .^[12]

Der Vorteil einer Orientierung von Analyten in lyotropen flüssigkristallinen Phasen ist, dass der Orientierungsgrad über die Konzentration und auch die Temperatur skaliert werden kann. Jedoch ist die minimale Skalierung durch die kritische Konzentration (vgl. hierzu Kapitel 2.3.1) limitiert, die notwendig ist, um eine vollkommen anisotrope Umgebung zu gewährleisten. Hin zu längeren Kettenlängen, die mit einem größeren Aspektverhältnis einhergehen, sinkt die kritische Konzentration, sodass die Spektrenqualität erhöht und die induzierte Orientierung reduziert wird.^[93] In der Regel zeigen die langkettigen Polymere im Spektrum lediglich ein breites Restsignal. Der Orientierungsgrad kann bei Bedarf zusätzlich auch durch Rotation nahe dem magischen Winkel (VASS, *Variable Angle Sample Spinning*) herunterskaliert werden.^[94]

Im Folgenden sollen einzelne LLC-Phasen, die Anwendung zur Messung von RDCs finden, näher vorgestellt und im Speziellen neuere Entwicklungen auf diesem Gebiet dargestellt werden. Eine Übersicht LLC-basierter Alignmentmedien ist in Tabelle 2-3 gegeben, einige ausgewählte Strukturen sind in Abbildung 2-12 gezeigt.

Für wässrige Systeme werden Bizellen, Helfrich oder Otting-Phasen eingesetzt, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen wird. Oftmals sind die übergeordneten Strukturen im Wässrigen abhängig vom pH-Wert und der Ionenstärke des Systems.^[68] Ein interessanter Ansatz zum Alignment in wässrigen Medien sind Phasen basierend auf einem β -Peptid **24**, das aus β -Aminosäuren aufgebaut ist.^[95] Dieses helikale hoch rigide β -Peptid **24**, das einen großen Anteil der rigiden Aminosäure ACHC ((*S,S*)-*trans*-2-Aminocyclohexan-1-carbonsäure) enthält, assembliert zu größeren supramolekularen Aggregaten, so dass geringe Gewichtskonzentrationen (1-2 wt.-%) des Peptides **24** ausreichen, um einen passenden Orientierungsgrad zur Messung von RDCs zu induzieren. Versuche, durch geschickte Wahl der β -Aminosäurebausteine ähnliche Peptide zu synthetisieren, die eine solche Assemblierung in organischen Lösungsmitteln ermöglichen, erwiesen sich als nicht so einfach realisierbar. Zum einen treten bereits während der Synthese starke Aggregationseffekte auf, die die Synthese erschweren. Zum anderen sind sehr hohe Reinheiten notwendig, um die gewünschte supramolekulare Assemblierung zu beobachten.^[96]

Des Weiteren finden dynamisch helikal chirale Polymere wie etwa Polyacetylene **25**, **26** und **27** Anwendung als Alignmentmedien.^[76,97-98] Hier wird die helikale Struktur durch den Einbau einer Aminosäure in die Seitenkette induziert und durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert. Durch Variation der Konfiguration der Aminosäure wird die Gängigkeit der Helix gesteuert. Lange Alkylketten vermitteln die Lösungsmittelkompatibilität. Interessant ist, dass ein Phenylalanin-basiertes Polyacetylen **27** eine Temperaturabhängigkeit der Quadrupolaufspaltung und damit verbunden der induzierten Orientierung (Enantiodifferenzierung) zeigt.^[98] Auf diese Weise können verschiedene Orientierungen eines Analyten in demselben Medium induziert werden, die komplementäre Informationen liefern. Durch das Baukastenprinzip der Polyacetylene (Acetylen-Rückgrat, Aminosäure und löslichkeitsvermittelnde Alkylkette in der Seitenkette) sind weitere Polyacetylderivate zugänglich. Die Polyacetylene **25**, **26** und **27** zeigen vielversprechende enantiodifferenzierende Eigenschaften. Auch hinsichtlich der Linienbreite der Signale und der Stabilität der Phasen eignen sie sich als Alignmentmedien.^[97] Daneben gibt es weitere helikal-chirale Polymere wie Polyguanidin **28** und Polyisocyanide **29**.

Die wohl am ältesten und bekanntesten Polymere mit lyotrop flüssigkristallinen Eigenschaften sind Homopolypeptide **1**. LLC-Phasen der Homopolypeptide PBLG **2**, PELG **3**, und PCBLL **30** fanden Im Kontext der Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen bereits in den 90er Jahren

Einsatz als chirale Orientierungsmedien für die NMR-Spektroskopie.^[99-100] Die Orientierungseigenschaften dieser Polymerklasse und deren besonderen Vorteile werden ausführlich in Kapitel 2.4 erläutert.

Alle bisher bekannten LLC-basierten Phasen, die aus helikalen durch Wasserstoffbrücken gestärkten Polymeren aufgebaut sind, weisen eine geringe Kompatibilität mit dem in der NMR-Spektroskopie weit verwendeten Lösungsmittel DMSO auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass helikogene Lösungsmittel benötigt werden, um die auf Wasserstoffbrückenbindungen basierten helikalen Überstrukturen nicht zu stören. THIELE ET AL. zeigten für PBLG **2**, dass LLC-Phasen von hochmolekularem PBLG **2** in CDCl₃ mit DMSO-Anteilen von bis zu 30 wt.-% möglich sind.^[101] Eine mit reinem DMSO kompatible LLC-Phase ist mit α -helikalen Polyglutamaten jedoch nicht zu realisieren. Die Verwendung seitenkettenderivatisierter Homopolyproline **31**, deren Sekundärstruktur auf sterischen Effekten und nicht auf Wasserstoffbrückenbindungen beruht, stellt an dieser Stelle hingegen einen vielversprechenden Ansatz dar.^[87]

LEI ET AL. ermöglichten die Messung von RDCs in Phasen, die auf Graphenoxidschichten basieren.^[102] Spektren guter Qualität ohne Hintergrundsignal des Graphenoxids können erhalten werden. Diese sind in wässrigen polaren Lösungsmittelgemischen (auch mit DMSO) anwendbar. Das Anbringen von Polymerbürsten auf die Graphenoxidschichten führt zu einer Verbesserung der Dispergierbarkeit in polaren Lösungsmitteln, sodass erstmals LLC-Phasen in reinem DMSO realisiert wurden.^[103] Zudem wurden durch die Modifikation weitere Alignmentseigenschaften der Graphenoxidschichten verbessert. Mit der besseren Dispergierbarkeit sinkt die Viskosität der Phase, sodass geringere Linienbreiten beobachtet werden.^[103] Dieser Effekt kann durch die Verwendung kleinerer Graphenoxidschichten weiter verstärkt werden und verdeutlicht, dass die Viskosität des Alignmentmediums die Spektrenqualität maßgeblich beeinflusst. An dieser Stelle sei zu betonen, dass die vorgestellten DMSO-kompatiblen LLC-Phasen nicht chiral sind und somit nicht zur Enantiodifferenzierung von Analyten eingesetzt werden können.

Ionische Flüssigkeiten, die in der Lage sind flüssigkristalline Phasen auszubilden, können ebenfalls als Orientierungsmedien in der NMR-Spektroskopie verwendet werden. Durch die Zugabe geringer Mengen an Wasser können Parameter wie die Viskosität und die Homogenität der Phasen verbessert werden.^[104]

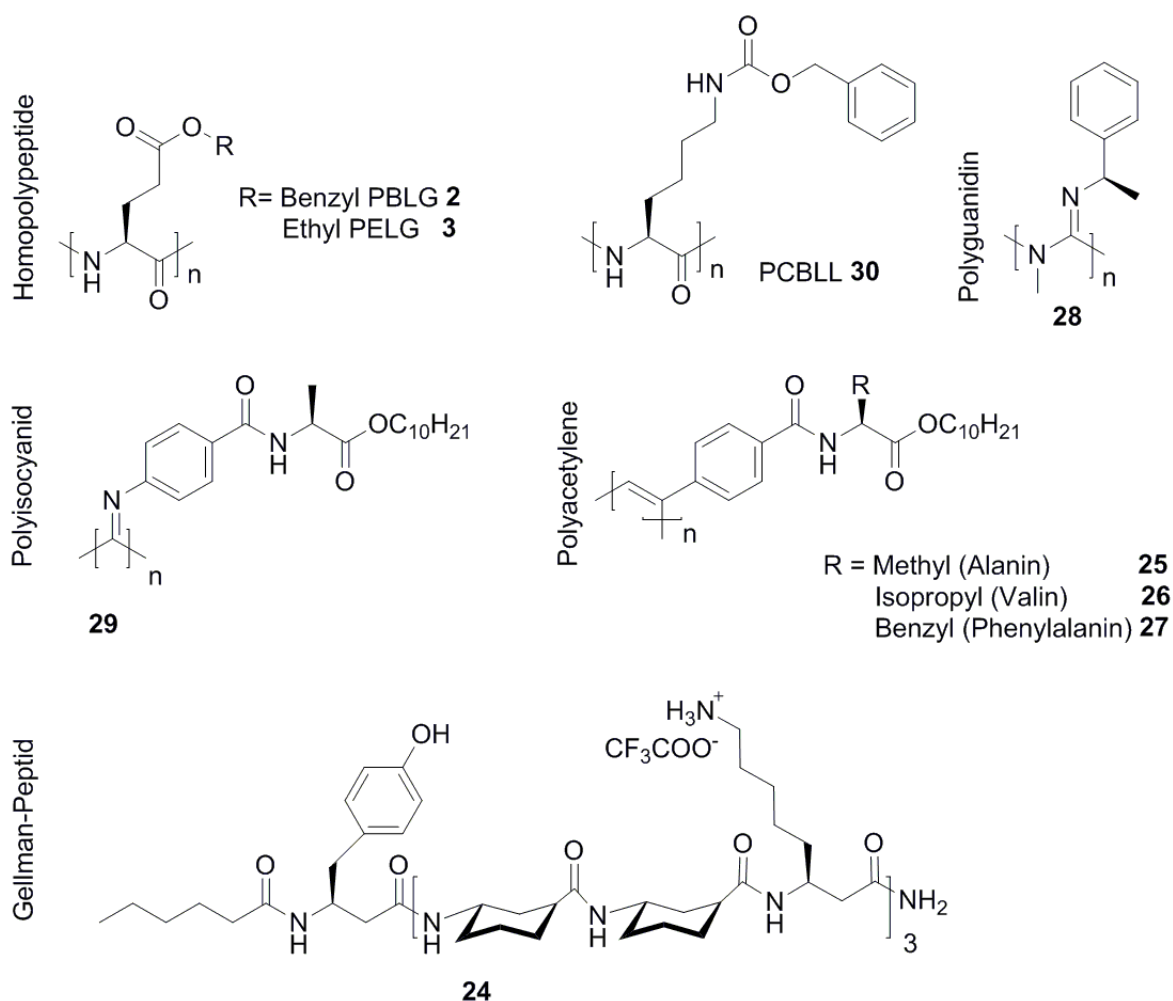


Abbildung 2-12: Strukturen einiger Polymere und anderer Mesogene, die als flüssigkristalline Phasen Anwendung als Orientierungsmedien finden.

Aus der Übersicht der LLC-basierten Orientierungsmedien in Tabelle 2-3 wird ersichtlich, dass, im Gegensatz zu den auf dem SAG-Prinzip basierten, eine Vielzahl chiraler Systeme zur Verfügung steht. Die Bedeutung solcher chiralen Orientierungsmedien, deren Potential zur Enantiodifferenzierung und damit potentiellen Bestimmung der Absolutkonfiguration mittels NMR stehen im Fokus des nächsten Kapitels. Die am besten untersuchten homochiralen Alignmentmedien basieren nach wie vor auf Polyglutamat basierten LLC-Phasen. Deren enantiodifferenzierende Wirkung ist im Fall von PBLG **2** eher gering,^[105] sodass sich Untersuchungen zur Entwicklung neuartiger Polyglutamate **4** lohnen, welche die guten Orientierungseigenschaften der Polyglutamate mit einer stärkeren Enantiodifferenzierung kombinieren.

Tabelle 2-3: Übersicht ausgewählter publizierter Alignmentmedien basierend auf lyotrop flüssigkristallinen Phasen.

Polymer	Lösungsmittel-kompatibilität	Anmerkung	Literatur
Poly- γ -benzyl-L-glutamat (PBLG 2)	CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂ , DMF, THF, Dioxan, Pyridin	Chiral	[93,106]
Poly- γ -ethyl-L-glutamat (PELG 3)	CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂	Chiral	[100,107]
Poly- ϵ -carbobenzyloxy-L-lysin (PCBLL 30)	CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂	Chiral	[100]
Polyguanidin 28	CDCl ₃	Chiral	[108]
Polyisocyanid 29 (Alanin-basiert)	CDCl ₃	Chiral	[109]
Polyacetylen 26 (Valin-basiert)	CDCl ₃ , Toluol	Chiral	[97]
Polyacetylen 25 (Alanin-basiert)	CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂ , THF	Chiral	[110]
Polyacetylen 27 (Phenylalanin-basiert)	CDCl ₃ , Toluol	Chiral	[98]
Graphenoxid	D ₂ O, DMSO, Aceton, Acetonitril	Gemische mit D ₂ O, bis zu 80% organisches Lösungsmittel möglich.	[102]
Graphenoxid (modifiziert mit Polymerbürsten)	DMSO		[103]
β -Peptid 24	D ₂ O	Chiral	[95]
Dinatriumcromoglykat	D ₂ O	Spektrenqualität abhängig von der Ionenstärke	[111]
Dinatriumfoliat	D ₂ O	Chiral	[112]
Ionische Flüssigkristalle	D ₂ O		[104]
Bizellen, Helfrich-Phasen, Otting-Phasen, V ₂ O ₅	D ₂ O	Übersicht in Review-Artikel gegeben	[68]

2.2.4. Enantiodifferenzierende Alignmentmedien

Chirale Alignmentmedien nehmen eine besondere Stellung unter den Orientierungsmedien ein, da sie die Möglichkeit bieten, basierend auf diastereomorphen Wechselwirkungen, Enantiomere zu differenzieren.^[15-16] Die NMR-Spektroskopie ist grundsätzlich nicht in der Lage, Moleküle mit hoher Symmetrie (z.B. Spiegelsymmetrie) zu unterscheiden. Folglich werden für zwei Enantiomere in der Regel gleiche Signalsätze beobachtet, es sei denn Assoziation zu Homo- oder Heterodimeren tritt ein. Um eine Unterscheidung der Enantiomere zu ermöglichen, müssen diese daher entweder durch chemische Modifikation in Diastereomere überführt oder aber in eine diastereomorphe Umgebung eingebracht werden.^[113] Dabei werden unterschiedliche Ziele verfolgt: Zum einen wird basierend auf unterschiedlichen diastereomorphen Wechselwirkungen eine Differenzierung der Enantiomere realisiert. Diese Enantiodifferenzierung ist die Grundvoraussetzung für die Entwicklung von Methoden zur Bestimmung der Absolutkonfiguration mittels NMR-Spektroskopie. Festzuhalten bleibt, dass eine solche *ab initio* Bestimmung mittels NMR bisher jedoch noch nicht möglich ist.^[17] Zudem ist durch die Überführung in Diastereomere bzw. in eine diastereomorphe Umgebung bei Signalseparation der entsprechenden Signale die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen möglich.

Zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen mittels NMR-Spektroskopie haben sich verschiedene Ansätze durchgesetzt.^[113-114] Durch chemische Modifikation mit Substraten bekannter Absolutkonfiguration werden Diastereomere synthetisiert. Der Einsatz chiraler paramagnetischer Lanthanoid-Verschiebungs-Reagenzien überführt Enantiomere in diastereomere Komplexe, die basierend auf einer chemischen Verschiebungsdifferenz zur Signalverdoppelung führen. Voraussetzung hierfür ist jedoch oftmals das Vorhandensein funktioneller Gruppen nahe der stereogenen Zentren, die eine Modifikation bzw. Wechselwirkung mit dem chiralen Auxiliar ermöglichen. Dementsprechend versagt dieser Ansatz bei flexibleren Molekülen oder solchen, die apolar sind und keine Funktionalitäten aufweisen.^[113-114]

Homochirale Alignmentmedien bieten Enantiomeren ebenfalls die Möglichkeit zu diastereomorphen Wechselwirkungen (vgl. Abbildung 2-14). Diese Wechselwirkungen der Enantiomere mit dem Alignmentmedium, z.B. einem helikalen Homopolypeptid wie PBLG **2**, sind unterschiedlich.^[15-16,115] Folglich ist die resultierende Orientierung der Analyten verschieden und die anisotropen NMR-Parameter, die in dem Alignmentmedium beobachtet werden, unterscheiden sich ebenfalls (vgl. Abbildung 2-13). Dabei werden unterschiedliche Quadrupolaufspaltungen, dipolare Kopplungen und chemische Verschiebungsanisotropien beobachtet, wobei die Größenordnung des enantiodifferenzierenden Effekts in dieser Reihenfolge abnimmt.^[16,115]

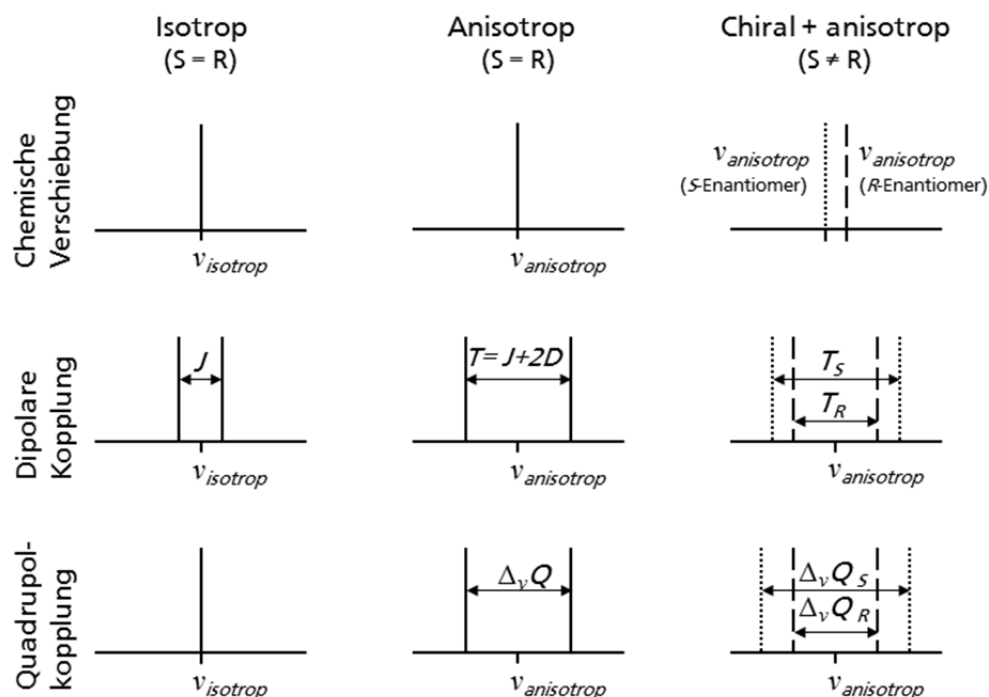


Abbildung 2-13: Veranschaulichung des enantiodifferenzierenden Effekts in chiraler anisotroper Umgebung: In Isotropen und einer achiralen anisotropen Umgebung verhalten sich zwei Enantiomere gleich und identische chemische Verschiebung, skalare/dipolare Kopplung und Quadrupolkopplung werden beobachtet. In chiraler anisotroper Umgebung hingegen erfahren Enantiomere eine unterschiedliche Orientierung, sodass unterscheidbare NMR-Parameter auftreten. Abbildung erstellt in Anlehnung an Lit.^[116]

Die wohl am besten charakterisierten chiralen Alignmentmedien sind die Homopolypeptide PBLG **2** und PCBL **30** (vgl. Abbildung 2-12).^[100,117-118] Zahlreiche Publikationen der Gruppen um COURTIEU und LESOT hinsichtlich der enantiodifferenzierenden Eigenschaften Homopolypeptid-basierter flüssigkristalliner Phasen verdeutlichen das Potential dieser chiralen Alignmentmedien und wurden von LESOT ausführlich in einem Review-Artikel diskutiert.^[16] In diesen Arbeiten wurde gezeigt, dass in chiralen LLC-Phasen die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen möglich ist.^[116,119] Dazu wird die Quadrupolaufspaltung der Deuteriumkerne deuterierter Analyten betrachtet. Das relativ geringe Quadrupolmoment des Deuteriums erlaubt hierbei geringe Linienbreiten und Quadrupolaufspaltungen moderater Größe. Prinzipiell ist auch die Betrachtung nicht deuterierter Verbindungen möglich, jedoch geht dies, aufgrund des relativ geringen natürlichen Vorkommens des Deuteriumkerns, mit einer geringen Sensitivität einher, sodass spezielle Probenköpfe notwendig sind, um eine akzeptable Sensitivität zu erlangen. Neben den Untersuchungen zur Diskriminierung von Enantiomeren in chiralen LLC-Phasen, zeigen Experimente mit prochiralen Molekülen, dass aufgrund des symmetriebrechenden Effekts durch die Wechselwirkung mit der chiralen Umgebung, ebenfalls Signalaufspaltungen

beobachtet werden können.^[120-121] Voraussetzung hierfür ist, dass das prochirale Molekül eine gewisse Symmetrie aufweist und einer der „erlaubten“ Punktgruppen angehört.^[16]

Für LLC-Phasen von PBLG **2**, PCBL **30** und PELG **3** in verschiedenen Lösungsmitteln wurden unterschiedlich starke enantiodifferenzierende Eigenschaften beobachtet.^[100,122] Dabei beeinflussen unter anderem die Polarität des Kosolvens sowie die Zugabe von Additiven die resultierende Enantiodifferenzierung. Racemische Mischungen linksgängiger und rechtsgängiger helikaler Homopolypeptide, z.B. durch Verwendung von PBLG **2** und PBDG **ent-2**, heben die enantiodiskriminierenden chiralen Eigenschaften des flüssigkristallinen Mediums auf.^[105] Wechselwirkungen eines Enantiomers mit beiden Helixkonfigurationen des betrachteten Homopolypeptids und Wechselwirkungen beider niedermolekularer Enantiomere mit einer Helixkonfiguration des Homopolypeptids resultieren dabei in dem gleichen enantiodifferenzierenden Effekt (vgl. Abbildung 2-14).

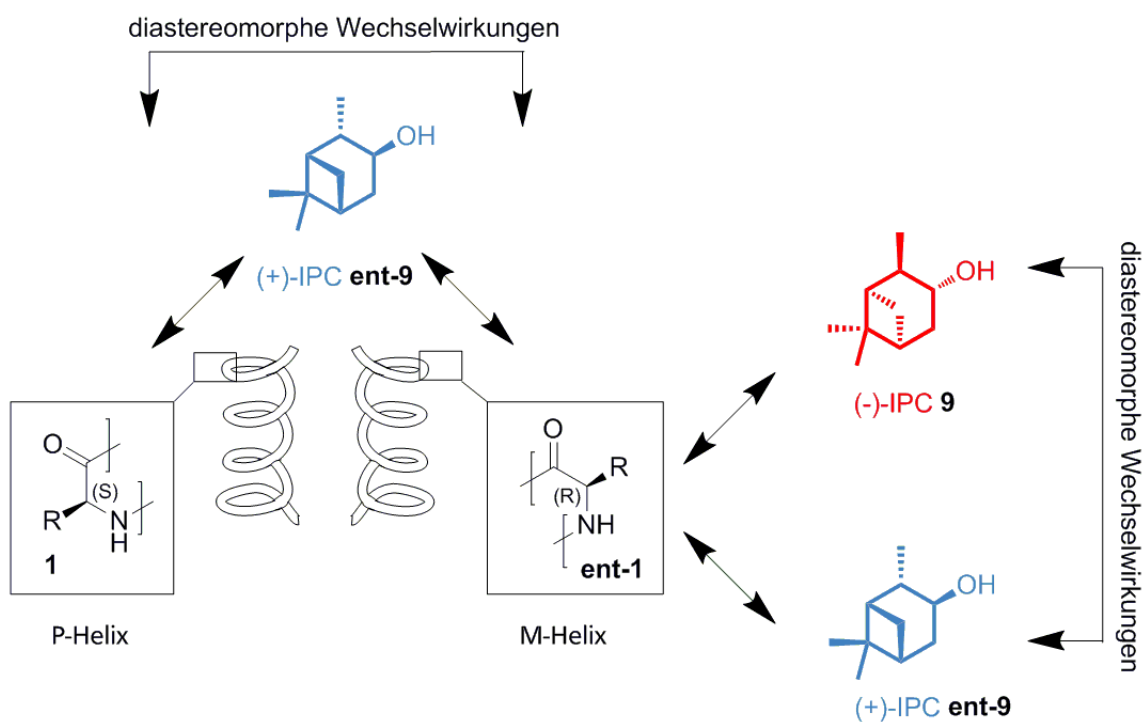


Abbildung 2-14: Mögliche diastereomorphe Wechselwirkungen zwischen zwei Enantiomeren (**9** und **ent-9**) und den enantiomeren Konfigurationen eines Homopolypeptids (**1** und **ent-1**).

Ein Aspekt bei der Entwicklung neuartiger chiraler Alignmentmedien ist die Charakterisierung dieser hinsichtlich ihrer enantiodifferenzierenden Eigenschaften. Basierend auf dem oben beschriebenen Ansatz der RDC-Analyse können RDC-Daten zweier Enantiomere, die in demselben Alignmentmedium orientiert wurden, ausgewertet und deren Alignmenttensoren miteinander verglichen werden. Bezüglich der residualen dipolaren Kopplungen sind die Unterschiede der RDCs für zwei Enantiomere prinzipiell eher gering (bis zu 30% der

RDC-Größe).^[16] Aussagekräftiger ist daher der direkte Vergleich der resultierenden Alignmenttensoren, die die mittlere Orientierung des Analyten im Medium beschreiben. Ebenso ein geeignetes Maß für die Größenordnung der Enantiodifferenzierung ist der generalisierte Winkel β , der sich aus dem normalisierten Skalarprodukt der beiden Tensoren ergibt.^[42,97,123] Im Zuge der Entwicklung neuer Alignmentmedien für die NMR-Spektroskopie zur Bestimmung residueller dipolarer Kopplungen kleiner organischer Moleküle sind viele der chiralen Medien hinsichtlich ihrer enantiodifferenzierenden Eigenschaften charakterisiert worden.^[75-77,97-98,105,108]

Neben Homopolyglutamaten wie PBLG **2**, das eine eher geringe enantiodifferenzierende Wirkung aufweist, jedoch mit am besten diesbezüglich untersucht worden ist,^[105,115] zeigen auch helikale chirale Polymere wie die Polyacetylene **25**, **26** und **27** enantiodifferenzierende Eigenschaften.^{[97-}

^{98]} Im Vergleich zu den Homopolypeptiden **1**, bei denen die Helizität auf die Chiralität der Aminosäuren im Polymerrückgrat zurückzuführen ist und die Konfiguration der Aminosäuren die Gängigkeit der Helix bestimmt (vgl. Kapitel 2.3.1),^[124] wird die Helizität bei Polyacetylenen durch den Einbau einer chiralen Aminosäure in die Seitenkette des Polymers gesteuert.^[125] Somit sind zusätzlich zu diastereomorphen Wechselwirkungen mit der Helix solche mit dem stereogenen Zentrum in der Seitenkette möglich. Dementsprechend stellt sich die Frage, ob durch die Implementierung eines stereogenen Zentrums in die Polyglutaminsäure-Seitenkette, die guten Orientierungseigenschaften der Polyglutamate genutzt und die Enantiodifferenzierung des Systems verstärkt werden kann.

Die induzierte Enantiodifferenzierung der chiralen Alignmentmedien ist Grundvoraussetzung zur Bestimmung von Absolutkonfigurationen.^[17,126] Um eine solche Bestimmung zu ermöglichen, müssen die Wechselwirkungen zwischen Analyt und Orientierungsmedium verstanden und resultierende Orientierungen vorhersagbar werden. Die Simulation des Orientierungsprozesses ist jedoch bisher nach wie vor Gegenstand der aktuellen Forschung. Neben der Vielzahl der verschiedenen Parameter sind auch die Interaktion dieser sowie die Beschreibung mit einem geeigneten Modell schwierig.^[17,126] Neben der Realisierung der Simulation ist auch die Generierung eines tiefergehenden Verständnisses über den Orientierungsprozess und speziell über enantiodifferenzierende Orientierungsmechanismen, sowie die Entwicklung neuartiger enantiodifferenzierender Alignmentmedien von Interesse.

Homopolypeptide **1**, die eine hohe Rigidität basierend auf den Wasserstoffbrückenbasierten helikalen Sekundärstrukturen besitzen, eignen sich hervorragend als Mesogene solch chiraler flüssigkristalliner Phasen im Kontext schwach orientierender Alignmentmedien für die NMR-Spektroskopie. Einige Eigenschaften der Homopolypeptide **1**, die die Basis für den Einsatz als Orientierungsmedium bilden, sollen im nächsten Kapitel vorgestellt werden. Neben möglichen Sekundärstrukturen verschiedener Homopolypeptide **1**, dem Verhalten dieser Polymere in Lösung und Möglichkeiten zur Assemblierung (Kapitel 2.3.1), soll auch die Synthese basierend

auf der ringöffnenden Polymerisation (ROP, *Ring Opening Polymerisation*) sogenannter *N*-Carboxyanhydride (Kapitel 2.3.2) erläutert werden. Durch eine gezielte Derivatisierung der Homopolypeptide **1** sind gegebenenfalls sowohl auf DMSO-basierende homochirale LLC-Phasen mit enantiodifferenzierender Wirkung als auch Systeme mit einer im Vergleich zu PBLG **2** verstärkten Enantiodifferenzierung zugänglich.

2.3. Homopolypeptide

2.3.1. Sekundärstrukturen und Verhalten in Lösung

Homopolypeptide **1**, auch Poly- α -amino-säuren genannt, sind aus sich wiederholenden Aminosäur(ederivat)en aufgebaut (vgl. als Beispiel die Struktur des Homopolyglutamats **4** in Abbildung 2-15). Im Gegensatz zu anderen Polymeren, die aus entropischen Gründen oftmals knäuelartig (*random coil*) in Lösung vorliegen, zeichnen sich Homopolypeptide **1** durch definierte Kettenkonformationen aus. Basierend auf den Amidbindungen, die als Wasserstoffbrückendonoren und -akzeptoren agieren, und der einheitlichen Chiralität der Monomere sind sie in der Lage, klassische Sekundärstrukturen wie α -Helices und β -Faltblätter auszubilden.^[124,127]

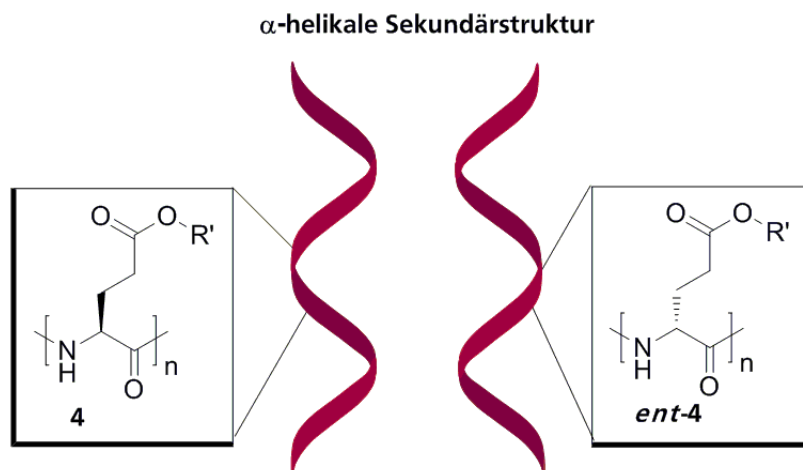


Abbildung 2-15: Rechtsgängige und linksgängige α -helikale Sekundärstrukturen von Homopolyglutamat **4** und **ent-4**.

Die Gängigkeit der α -helikaler Homopolypeptide **1** wird durch die Konfiguration der Aminosäure bestimmt (vgl. Abbildung 2-15). Somit führen L-Aminosäuren prinzipiell zu rechtsgängigen und D-Aminosäuren zu linksgängigen α -Helices mit 3.6 Einheiten pro Helixwindung. Die besondere

Stabilität der α -Helices, die bei Homopolypeptiden **1** auch in einer Vielzahl an Lösungsmitteln gegeben ist, basiert auf der Ausbildung linearer Wasserstoffbrückenbindungen entlang der Helixachse und der energetisch begünstigten optimalen Packung der Seitenketten. β -Faltblätter bilden im Vergleich dazu intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Peptidketten (bzw. intramolekular zwischen Abschnitten der Kette) mit paralleler oder antiparalleler Ausrichtung aus.^[124] Da β -Faltblatt ausbildende Homopolypeptide **1** nicht Teil dieser Arbeit sind, wird an dieser Stelle nicht weiter auf diese eingegangen.

Im Zusammenhang LLC-basierter Alignmentmedien nehmen Polyglutamate wie PBLG **2** eine besondere Stellung ein. Diese liegen abhängig vom verwendeten Lösungsmittel entweder als α -Helices oder verknäult vor. Die Lösungsmittel werden somit in helikogene (wie z.B. CHCl_3 , DCM, Dichlorethan, Dioxan, THF, Pyridin, *m*-Cresol, Benzol, Formamid, DMF) und *random coil* fördernde Lösungsmittel (wie z.B. Dichloressigsäure, TFA, H_2SO_4 , Hexafluoropropan-2,2-diol) unterteilt, wobei geringe Mengen letzterer zunächst desaggregierend wirken und letztlich zum Verlust der Sekundärstruktur führen.^[124,128]

Das Verhalten von PBLG **2** bzgl. Lichtstreuung, Sedimentation und Diffusion entspricht dem eines starren Stäbchens (*rigid rod*).^[90,128] So steigt der Gyrationradius proportional zum Molekulargewicht. Bei hohen Molekulargewichten gibt es geringfügige Abweichungen von diesem Verhalten, da hier ein gewisser Grad an Flexibilität der Helix vorliegt. PBLG **2** kann somit besser entweder als *worm-like Chain*, bei der die Rigidität über die gesamte Kettenlänge verteilt ist und die Flexibilität aus einer gewissen Verbiegung des Polymerrückgrats resultiert, oder mit Hilfe eines *broken-rod*-Modells, in dem die Kette einen geringen Anteil an Monomeren andersartiger Konformation enthält, die somit Störungen in die starre Helixstruktur einbringen, beschrieben werden.^[91,129]

Neben der Rigidität beeinflusst vor allem das große Dipolmoment der Makromoleküle das Verhalten in Lösung.^[130] Aufgrund der helikalen Konformation addieren sich die Dipolmomente der Amidgruppen (und der Estergruppen) entlang der Kette auf, sodass sowohl das Gesamtdipolmoment als auch das Dipolmoment pro Monomereinheit proportional zum Molekulargewicht der Polymere ansteigt.^[131] Hinzu sehr langen Kettenlängen treten Abweichungen von dieser Proportionalität auf. Diese können durch einen mit der Kettenlänge zunehmendem Grad an Flexibilität und der damit verbundenen Abweichung von dem Modell eines helikalen starren Stäbchens erklärt werden.

Basierend auf der Rigidität und dem dipolaren Charakter zeigen die stäbchenförmigen Polymere bereits bei geringen Konzentrationen Aggregationsphänomene (vgl. Abbildung 2-16).^[128] Experimentell wurden sowohl lineare Aggregate mit sich summierendem Dipolmomenten (*head-to-tail*, vgl. Abbildung 2-16b) als auch entgegengesetzt ausgerichtet über die Kette wirkende (*side-by-side*, vgl. Abbildung 2-16c) Aggregate nachgewiesen.^[132] Zunächst bilden sich lineare

Aggregate aus, die durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen der Endgruppen stabilisiert werden. Dies geht mit einem Anstieg des effektiven Dipolmoments einher, der ein Maximum durchläuft: Es bilden sich in Dioxan lineare Aggregate bis zu 150 nm Länge aus, danach lagern sich diese Aggregate entgegengesetzt zu *side-by-side* Aggregaten zusammen.^[133] Die Aggregation wird sowohl durch den Lösungsmittelcharakter, evtl. gegebenen Verunreinigungen, den Seitenketten der Polyglutamate, der Konzentration als auch der Temperatur beeinflusst.^[124,132,134] Amide wie DMF wirken desaggregierend, da sie sich an die Endgruppen anlagern und somit die *head-to-tail* Aggregation der Helices verhindern.^[124] Genauso wirken geringe Mengen *random coil* fördernder Lösungsmittel wie Säuren desaggregierend und führen dazu, dass die Helices isoliert vorliegen.^[134] Mit der Desaggregation geht auch eine Veränderung der Relaxationszeit, des effektiven Axialverhältnisses der Aggregate und des Dipolmoments einher.^[124]

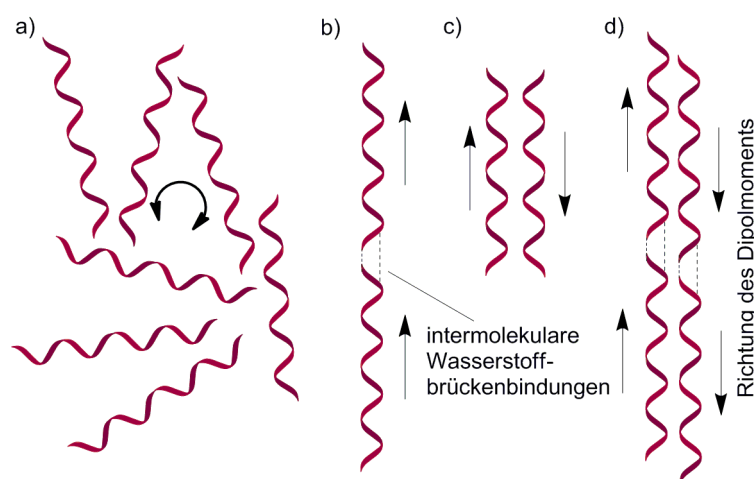


Abbildung 2-16: a) Isolierte Helices in isotroper Lösung, wie sie in helikogenen Lösungsmitteln, die desaggregierend wirken, vorliegen. Das Dipolmoment wird hier durch Rotation der Helices relaxiert; b) *head-to-tail* Aggregation, die durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen verstärkt wird; c) *side-by-side* Aggregat zweier Helices; d) *side-by-side* Aggregate linear aggregierter Helices.

Da die stäbchenartigen Polymere sowohl eine hohe Anisotropie als auch große Dipolmomente aufweisen, erfüllen sie die Grundvoraussetzungen zur Ausbildung flüssigkristalline Phasen. In der Tat wurden polymere lyotrope flüssigkristalline Phasen zuerst für PBLG **2** beobachtet.^[135] Nach 1980 wurde auch thermotropes flüssigkristallines Verhalten verschiedener Homopolypeptide **1** beschrieben.^[136] Aufgrund der Chiralität der Mesogene werden in konzentrierter Lösung cholesterische Phasen mit einer helikalen Überstruktur ausgebildet,^[137-139] wobei die Gängigkeit der cholesterischen Phase invers zur Drehrichtung linear polarisierten Lichts ist (ORD, *Optical Rotational Degree*).^[140] Im Magnetfeld werden diese cholesterischen Phasen entwunden, sodass nematische Mesophasen mit einer parallelen Ausrichtung der

Molekülachsen zur Feldrichtung erhalten werden.^[141] Diese Entwindung ist dabei von dem Quadrat der Feldstärke, der Temperatur, der Konzentration und der Kettenlänge der Polymere abhängig.^[141]

ONSAGER entwickelte ein theoretisches Modell, das die Flüssigkristallinität harter stäbchenförmiger Mesogene in Abhängigkeit der Konzentration beschreibt.^[142] Dabei werden sterische Wechselwirkungen der Stäbchen berücksichtigt und Lösungsmiteleinflüsse vernachlässigt. Eine wichtige Größe ist das Axialverhältnis der Stäbchen, mit deren Größe die kritische Konzentration, ab der eine vollständige Mesophase vorliegt, absinkt. Für stäbchenartige Polymere kann diese somit mit steigendem Molekulargewicht reduziert werden,^[142] wobei dies jedoch nur bis zu einer bestimmten Kettenlänge, die gleich der Persistenzlänge q ist, zutrifft.^[143] Die Persistenzlänge ist ein Maß für die Rigidität eines Polymers und gibt an, über welche Länge die Richtungskorrelation der Tangente entlang der Polymerkette verloren geht.

Eine besondere Stellung unter den Homopolypeptiden nehmen die Polyproline **32** ein (vgl. Abbildung 2-17).^[127] Diese bilden ebenfalls helikale Sekundärstrukturen aus (vgl. Abbildung 2-18), die jedoch im Gegensatz zur α -Helix nicht über Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert werden. Die sich ergebenden Sekundärstrukturen sind vielmehr sterischen Ursprungs und auf die Rigidität der cyclischen Monomere zurückzuführen.

Prolin ist die einzige cyclische proteinogene Aminosäure. Im Gegensatz zu den anderen proteinogenen Aminosäuren, bei denen die Peptidbindung aus elektronischen und sterischen Gründen zu über 99% in der *trans*-Form vorliegt, kann die Peptidbindung im Polyprolin **32** sowohl in *trans* als auch in *cis*-Konformation auftreten.^[144] Die beiden Konformationen sind dabei nahezu isoenergetisch.

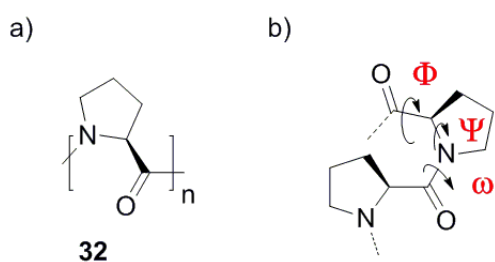


Abbildung 2-17: a) Strukturformel von Poly-L-prolin **32**; b) Ausschnitt aus einem Poly-L-prolin **32**. Die Sekundärstrukturen resultieren aus der Spannung entlang der Polymerkette und den eingeschränkten Rotationen entlang der Bindungen.

Die beobachteten Sekundärstrukturen können unter Betrachtung der bevorzugten Rotationswinkel ϕ , ψ und ω entlang des Polymerrückgrats erklärt werden (vgl. Abbildung 2-17b): Um die $N-C^\alpha$ -Bindung ist aufgrund der Ringspannung keine freie Rotation möglich (Rotationswinkel ψ).^[127] Der Doppelbindungscharakter der Amidbindung schränkt zudem die

Rotation um diese Bindung ein (Rotationswinkel ω). Somit verbleibt die Rotation um die C ^{α} -Carbonyl-Bindung (Rotationswinkel ϕ). Energetisch begünstigte Diederwinkel des Carbonylsauerstoffs zur CH₂-Gruppe im Ring führen zu den beobachteten Sekundärstrukturen. Stehen die beiden Reste *trans*-artig zueinander, ist dies energetisch begünstigt. Die *cis*-artige Ausrichtung entlang dieser Bindung wird nicht als homogene Struktur beobachtet.

Daher kann Polyprolin **32** in zwei Konformationen auftreten, in der die Amidbindung (Rotationswinkel ω) entlang der Kette entweder *cis* (PLP I-Struktur, Poly-L-p_rolin)^[145] oder *trans* (PLP II-Struktur)^[146] vorliegt (vgl. Abbildung 2-18 und Tabelle 2-4).^[147] Diese Strukturen sind abhängig vom Lösungsmittelcharakter, der Ionenstärke, dem pH-Wert, der Temperatur und der Kettenlänge. Änderung der Parameter kann zudem die Mutarotation, die Isomerisierung in die andere helikale Spezies, initiieren.^[148-151]

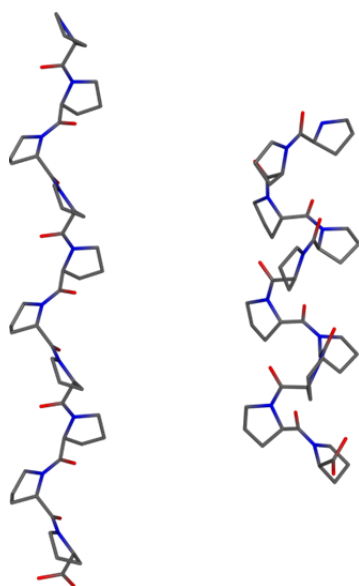


Abbildung 2-18: Poly-L-prolin **32** kann in zwei verschiedenen Sekundärstrukturen vorliegen: in der gestreckten PLP II-Konformation (links) oder der PLP I-Konformation (rechts).

Durch Substitutierung des Polyprolins **32** an C4 kann eine der beiden möglichen Sekundärstrukturen stabilisiert werden. Polyhydroxyproline **33** bilden z.B. zusätzlich interne Wasserstoffbrücken zwischen den Hydroxyl- und den Carbonylgruppen aus.^[152] Elektronenziehende Substituenten (in Position 4 und (*R*)-konfiguriert) stabilisieren die *trans*-Konformation (z.B. in Poly(fluoroprolinen) **34**^[153] und Poly(azidoprolinen) **35**^[154]). Kompatibilität mit organischen Lösungsmitteln (wie DCM, CHCl₃ und organische Säuren) zeigen Polyhydroxyacylderivate **36**, deren Sekundärstrukturen eingehend untersucht wurden.^[155-156] Die Strukturen dieser Polyprolinderivate **34**, **35** und **36** sind in Abbildung 2-19 gezeigt. Aufgrund der

Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln scheinen Derivate des Polyhydroxyprolins **36** vielversprechende potentielle Alignmentmedien zu sein.

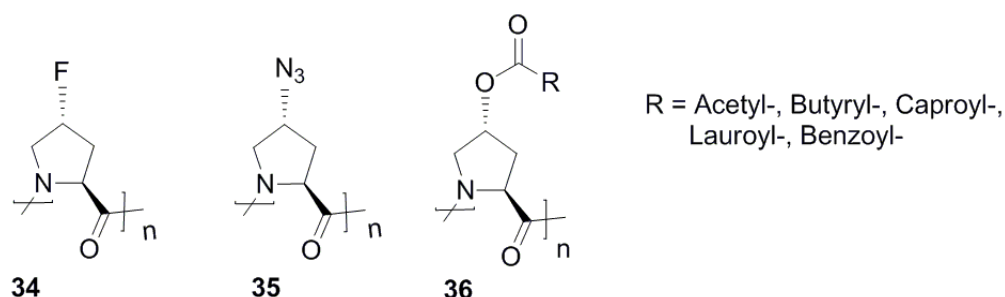


Abbildung 2-19: Strukturen verschiedener Polyprolinderivate **34**, **35** und **36** deren Substituenten die *trans*-Konfiguration der Amidbindung stabilisieren.

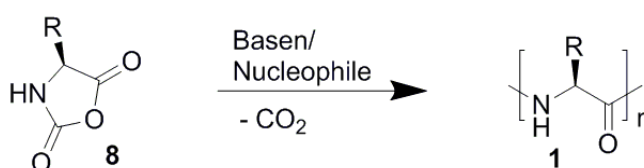
Tabelle 2-4: Vergleich der beiden möglichen Polyprolin **32**-Sekundärstrukturen (gezeigt in Abbildung 2-18) bzgl. Geometrie und Auftreten in Lösung.

Polyprolin-Struktur	Geometrie	Lösungsverhalten	Literatur
Polyprolin I (PLP I)	<ul style="list-style-type: none"> • Rechtsgängige Helix • <i>cis</i>-Peptidbindung • 3.3 Reste pro Windung • dichter 	<ul style="list-style-type: none"> • In hydrophoben Lösungsmitteln (aliphatische Alkohole, Pyridin) • lange Ketten • geringere Viskosität 	[145]
	<ul style="list-style-type: none"> • Linksgängige Helix • <i>trans</i>-Peptidbindung • 3.0 Reste pro Windung • expandierter, größeres Aspektverhältnis • sehr flexibel • Rotationswinkel ähnlich β-Faltblatt 	<ul style="list-style-type: none"> • In wässriger Lösung, org. Säuren, Benzylalkohol, TFE • Stabilisiert durch Solvatationsenergie • Offenere Struktur erlaubt bessere Wechselwirkungen mit Lösungsmittel 	[146,157-158]

Die Ausbildung nematisch flüssigkristalliner Phasen im Magnetfeld, die einen geringen Orientierungsgrad aufweisen, ist Grundvoraussetzung zur Anwendung Homopolypeptid **1** basierter LLC-Phasen als Alignmentmedien in der NMR-Spektroskopie. Um einen geeigneten Orientierungsgrad zu erhalten, ist es somit notwendig, hochmolekulare Homopolypeptide **1** einzusetzen, die ein hohes Aspektverhältnis und eine geringe kritische Konzentration aufweisen. Zur Synthese solcher hochmolekularen Homopolypeptide sind zum einen die Synthese hochreiner Monomere **8** und zum anderen die Polymerisation unter lebenden Bedingungen unabdingbar. Diese Aspekte werden genauer im folgenden Kapitel dargelegt.

2.3.2. Synthese von Homopolyptiden

Hochmolekulare Homopolyptide **1** sind über ringöffnende Polymerisationen (ROP) aktivierter Aminosäurederivate, sogenannter *N*-Carboxyanhydride **8** (NCA), unter Eliminierung von Kohlenstoffdioxid zugänglich (vgl. Schema 2-1).^[159-161] Als Initiatoren können sowohl Basen als auch Nucleophile (sowie eine Vielzahl weiterer Initiatorsysteme) wirken.^[162] Dementsprechend ist die Synthese im Vergleich zur klassischen Festphasenpeptidsynthese deutlich effizienter, erlaubt längere Kettenlängen und gute Ausbeuten, ohne dass eine Racemisierung der stereogenen Zentren auftritt.^[159-160]



Schema 2-1: Allgemeines Schema einer Amin- oder Nucleophil-initiierten ringöffnenden Polymerisation eines NCAs **8** zu einem Homopolyptid **1**.

Zur Synthese neuartiger seitenkettenmodifizierter Homopolyptide **1** sind prinzipiell zwei Ansätze möglich: Zum einen können bekannte Homopolyptide **1** synthetisiert und deren Seitenketten nach der Polymerisation modifiziert werden.^[163-164] Zum anderen kann ein neuer Syntheseweg ausgehend von dem entsprechenden seitenkettenmodifizierten Aminosäurederivaten etabliert werden.^[163]

Bei der polymeranalogen Modifizierung der Seitenketten ist vor allem das Ziel, eine quantitative Umsetzung zu erreichen, erschwert. Aus sterischen Gründen und aufgrund des Löslichkeitsverhaltens der Polymere werden somit in der Regel keine homogenen Polymere erhalten. Der Ansatz über die Synthese eines passenden modifizierten NCAs ermöglicht die Synthese homogener Polymere, erfordert allerdings einen hohen synthetischen Aufwand. Die Vor- und Nachteile und verschiedenste Möglichkeiten zur Modifikation von Polymeren nach der Polymerisation sind ausführlich in einem Review von DEMING diskutiert.^[163]

Die Synthese hochmolekularer Homopolyptide **1** basiert auf der NCA-Synthese, der gründlichen Aufreinigung (in der Regel durch mehrfache Umkristallisation) der NCAs **8** sowie deren kontrollierter Polymerisation zu Homopolyptiden **1**. Alle diese Aspekte werden im Folgenden detailliert erläutert.

NCA-Synthese und Aufreinigung

Die erste Darstellung eines *N*-Carboxyanhydrids **8** (vgl. Abbildung 2-20) und deren thermischen Polymerisation erfolgte bereits vor über 100 Jahren durch LEUCHS.^[165] Daher sind die Anhydride auch unter dem Namen Leuchs-Anhydride bekannt.^[136]

Die Ringstruktur der NCAs **8** hat zwei Effekte: Die Carbonylgruppe C5 erfährt eine starke Aktivierung und zeitgleich liegt die Aminogruppe der Aminosäure geschützt vor. Die Aktivierung der Carbonylgruppe fördert eine nucleophile Ringöffnung.^[166] Da auch Wasser als Nucleophil agieren kann, zeigen NCAs **8** bei Raumtemperatur eine hohe Wassersensitivität und geringe Lagerstabilitäten. Letzteres ist darauf zurückzuführen, dass sich Spuren von Wasser basierend auf Wasserstoffbrückenbindungen an die Oberfläche der NCA-Kristalle anlagern und eine Polymerisation im Festkörper initiieren.^[136] Dementsprechend erfordert die Synthese und Aufreinigung der NCAs **8** die Handhabung unter inerten Bedingungen.

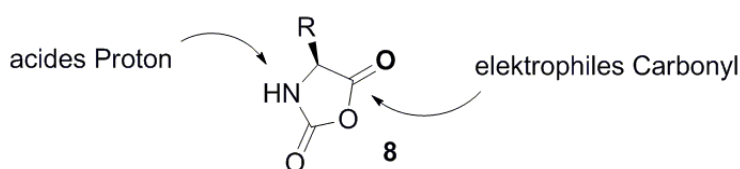
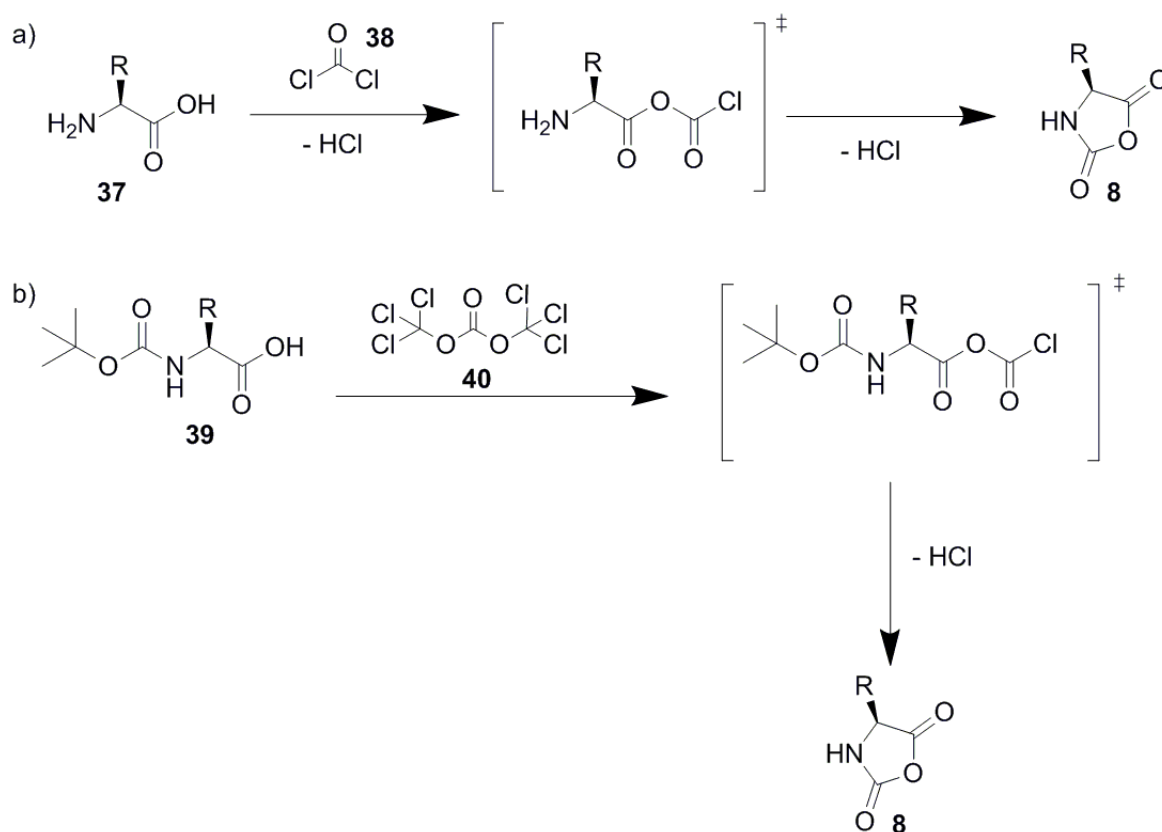


Abbildung 2-20: Allgemeine Strukturformel eines NCAs **8**.

Die NCA-Synthese kann ausgehend von dem entsprechenden Aminosäurederivat auf zwei verschiedenen Wegen durchgeführt werden (vgl. Schema 2-2).^[166] Entsprechend der FUCHS-FARTHING-Methode (vgl. Schema 2-2a) erfolgt die Synthese des NCAs **8** durch Zyklisierung des Aminosäurederivats **37** mit Phosgen **38**.^[167] Aufgrund der besseren Handhabbarkeit kann das Phosgen **38** ebenso in Form einer im Chemikalienhandel erhältlichen Maßlösung eingesetzt werden.^[168] Nach der LEUCHS-Methode (vgl. Schema 2-2b) wird ein *N*-Alkyloxycarbonylgeschütztes Aminosäurederivat **39** mit halogenierenden Reagenzien (unter anderem Triphosgen **40**) umgesetzt.^[169]

Entsprechend der gewählten Methode sind verschiedene Nebenprodukte denkbar, die beseitigt werden müssen, da sie den Polymerisationsverlauf durch Kettenabbruch, Kettenübertragungsreaktionen oder Inaktivierung des Initiators stören würden.^[162] Bei der Umsetzung mit Phosgen **38** werden zwei Äquivalente HCl frei, die zu einer Vielzahl an Nebenreaktionen führen können. Säurelabile funktionale Seitenketten können angegriffen werden; Nebenprodukte wie Isocyanate, Harnstoffe und vor allem Hydrochloride der nicht umgesetzten Aminosäure **37** entstehen.^[170] Letztere können in der protonierten Form nicht acyliert werden, so dass auf Grund des ungünstig liegenden Gleichgewichts zwischen der

protonierten und unprotonierten Form der Aminosäure **37** die Reaktionsgeschwindigkeit herab sinkt. Überschüsse an Phosgen **38** bzw. eine erneute Zugabe von Phosgen **38** kann diesbezüglich Abhilfe schaffen.^[171] Um die beschriebenen Nebenreaktionen von vornherein zu unterdrücken, kann das HCl bereits während der Synthese entweder durch Arbeiten unter leicht vermindertem Druck (bei 850-950 mbar), durch intervallartiges Spülen mit Inertgas oder durch den Einsatz von HCl-Fängern, die in der Lage sind HCl chemisch zu binden wie etwa Alkene (α -Pinen oder Limonen) oder Triethylamin **41**, aus der Reaktionslösung entfernt werden.^[170] Durch die Verwendung von Lösungsmittelgemischen aus z.B. einem Ether (THF oder Dioxan) und Dichlormethan kann zudem die Löslichkeit des HCl in der Reaktionslösung herabgesenkt werden.^[166]



Schema 2-2: NCA-Synthese nach den beiden etablierten Methoden: a) Umsetzung der Aminosäure **37** mit Phosgen **38** entsprechend der Fuchs-Farthing-Methode;^[167] b) Umsetzung einer N-geschützten Aminosäure, hier einer N-Boc-Aminosäure **39**, mit Triphosgen **40** entsprechend der Leuchs-Methode zum N-Carboxyanhydrid **8**.^[169]

Die weitere Aufreinigung des NCA-Rohproduktes erfolgt klassischerweise durch mehrfache Umkristallisation aus zum Beispiel THF (oder Ethylacetat) und *n*-Hexan (oder Petrolether).^[166] Besonders eine diffusionskontrollierte Kristallisation, die an der Grenzschicht eines

Lösungsmittelgemischs stattfindet, führt zu sauberen Kristallen hoher Reinheit und hat sich für die Synthese hochmolekularen PBLGs **2** bewährt.^[93]

Das Kristallisationsverhalten der NCAs **8** wird zusätzlich maßgeblich über die Seitenkette des entsprechenden Derivates und dem Schmelzpunkt der Substanz beeinflusst. So sind γ -Alkylglutaminsäure-NCAs bekannt dafür, geringe Schmelztemperaturen zu zeigen.^[166,172]

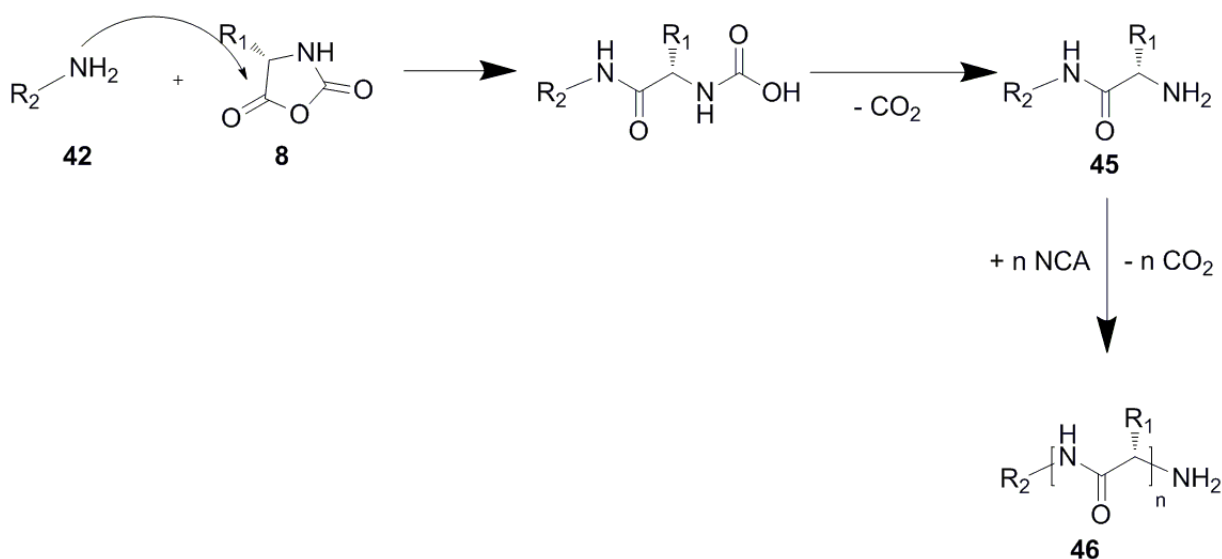
Dementsprechend ist der Einsatz alternativer Aufreinigungsmethoden notwendig. POCHÉ ET AL.^[172] beschreiben zur Aufreinigung dieser NCAs **8** eine unkonventionelle Methode: Da eine Vielzahl der Nebenprodukte deutlich polarer als die NCAs ist, sollten Nebenprodukte und Verunreinigungen durch Extraktion mit Wasser bzw. Hydrogencarbonatlösung zu entfernen sein. Dabei wird die Tatsache ausgenutzt, dass NCAs **8** bei Raumtemperatur zwar durch Wasser entweder hydrolysiert oder polymerisiert werden können, bei niedrigen Temperaturen (nahe 0°C) allerdings keine Reaktivität mit Wasser beobachtet wird.^[172] Alternativ kann die Aufreinigung auch durch Sublimation oder durch Leiten über eine Aktivkohlesäule realisiert werden.^[166] KRAMER ET AL. beschreiben zudem die Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie über Kieselgel unter inerten Bedingungen.^[173] Letztere Methode führt zu Chlorid-Restkonzentrationen von unter 1 ppm, wie mittels ICP-MS (*I*nductively *C*oupled *P*lasma - *M*ass *S*pectrometry) nachgewiesen wurde. Neben den beschriebenen Nebenprodukten können zudem Überschüsse des Phosgens **38** vorliegen, die die Kristallisation des Rohprodukts stören.

An dieser Stelle soll noch einmal hervorgehoben werden, dass je nach Art der Aminosäure und Funktionalisierung der Seitenkette das Löslichkeits- und Kristallisationsverhalten maßgeblich beeinflusst wird und somit für jedes neue NCA **8** eine Optimierung der Synthesebedingungen und Aufreinigung notwendig ist.^[163] Nach erfolgreicher Aufreinigung der NCAs **8**, erfolgt die ringöffnende Polymerisation dieser. Verschiedene Initiatorsysteme, Polymerisationsmechanismen und andere Aspekte, die den Verlauf der Polymerisation beeinflussen, sollen im folgenden Abschnitt erläutert werden.

NCA-Polymerisation: Initiatorsysteme und lebende Polymerisationsbedingungen

Die Carbonylgruppe der Aminosäure im cyclischen NCA **8** liegt aktiviert vor, sodass sie für nucleophile ringöffnende Angriffe zugänglich ist.^[166] Dementsprechend können Nucleophile wie primäre Amine **42** (sekundäre Amine, Alkohole und Wasser) eine Polymerisation analog dem *normal amine* Mechanismus initiieren (NAM, *N*ormal *A*mine *M*echanism, Schema 2-3).^[162] Alternativ deprotonieren Basen wie tertiäre Amine **43** oder Metallalkoxide zunächst das NCA **8**, sodass dieses in einer anionischen aktivierten Form **44** vorliegt und das Kettenwachstum entsprechend einem aktiviertem Monomer Mechanismus verläuft (AMM, *A*ctivated *M*onomer

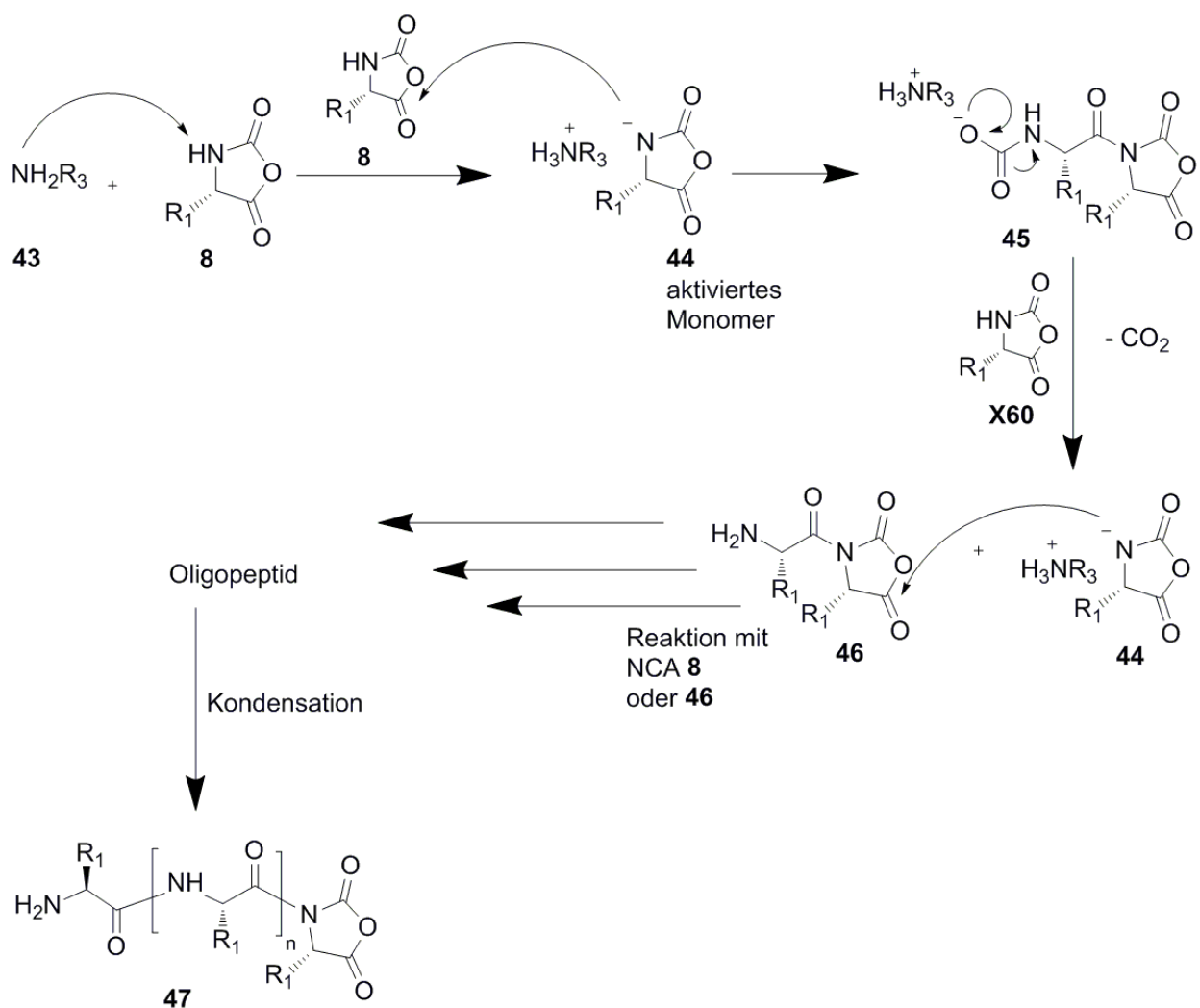
Mechanism, Schema 2-4). Oftmals tritt der eine Mechanismus als Nebenreaktion des anderen auf, sodass der Polymerisationsverlauf durch beide Mechanismen beeinflusst wird.^[162]



Schema 2-3: Amin-initiierter Mechanismus (NAM) der NCA-Polymerisation.

In der Amin-initiierten Polymerisation greift das Amin **42** zunächst nucleophil die aktiviert vorliegende Carbonylgruppe des NCAs **8** ringöffnend an (vgl. Schema 2-3). Nach der Abspaltung von Kohlenstoffdioxid entsteht ein neues nucleophiles Zentrum, die endständige Aminogruppe der wachsenden Kette **45**. Da die Nucleophilie dieser Aminogruppe jedoch geringer als die des primären Amins **42** ist, verläuft die Initiierung schneller als das Kettenwachstum. Können Nebenreaktionen ausgeschlossen werden, wächst das Polymer **46** somit linear zum Monomerumsatz.^[162,174]

Bei einer basischen Initiierung (AMM) durch ein tertiäres Amin **43**, wird zunächst die Amidgruppe des NCAs **8** deprotoniert. Das anionische aktivierte Monomer **44** wirkt nun als eigentlicher Initiator der Polymerisation indem es nucleophil ein weiteres NCA **8** angreift. Kohlenstoffdioxid wird von der entstandenen Carbamidsäure **45** abgespalten, Intermediat **46** reagiert mit weiteren NCA-Monomeren **8** oder Oligomeren **46**. Durch Kondensation der Oligopeptide werden schließlich Homopolypeptide **47** erhalten.^[160,175]



Schema 2-4: Basisch initiiertes Polymerisationsmechanismus (AMM) der NCA-Polymerisation.

Aufgrund der zu beobachtenden Nebenreaktionen, die mit den beiden beschriebenen Mechanismen verbunden sind, ist eine Kontrolle der Polymerisation bzgl. der Einstellung der Kettenlänge und der Polydispersität nicht möglich.^[174] Dazu muss die Polymerisation einen lebenden Charakter aufweisen.

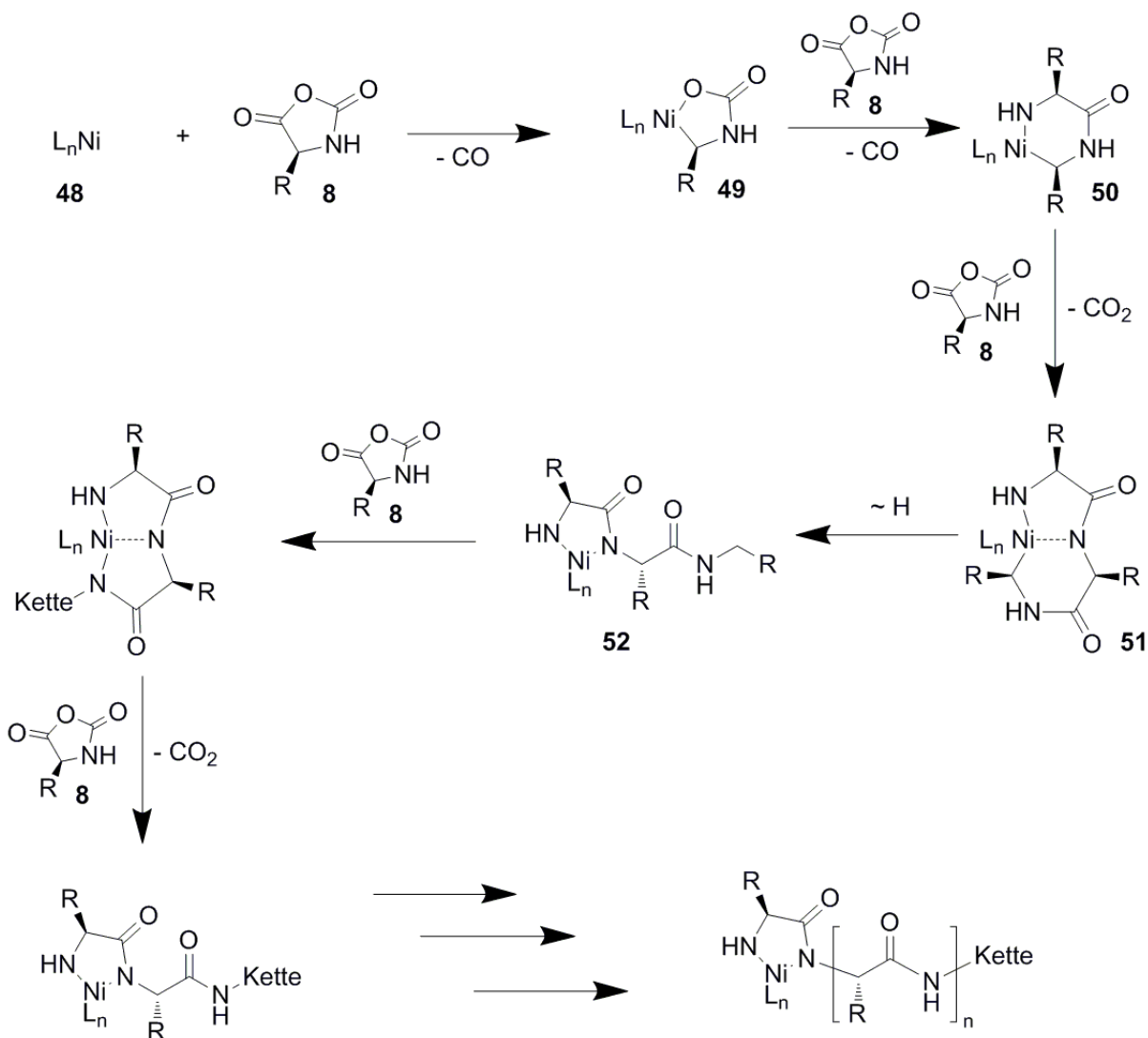
Verbesserte Polymerisationsbedingungen können zum Beispiel durch Absenkung des Drucks oder durch Gaseinleitung von Schutzgas erzielt werden, wodurch eine Entfernung des Kohlenstoffdioxids erreicht wird.^[176-177] Des Weiteren werden bei niedrigeren Temperaturen weniger Nebenreaktionen beobachtet.^[176,178-179] Einfluss auf Polymerisationsverlauf und -kinetik hat zudem die Sekundärstruktur der Oligo- und Polypeptide. Für bis zu ca. 10 Monomereinheiten liegen die Oligopeptide in Form von β -Faltblättern vor.^[180] Erst mit weiterem Kettenwachstum entstehen α -Helices. Besonders für schlecht lösliche Peptide, kann dies zur Folge haben, dass diese als β -Faltblatt vorliegenden Oligopeptide gegebenenfalls bereits aus der

Lösung ausfallen, während die in Lösung verbleibenden Oligopeptide weiterwachsen, was sich in sehr breiten Molmassenverteilungen widerspiegelt.^[136,181]

Die Herstellung hochmolekularer Homopolypeptide **1** (Molmassen bis zu 500 kDa und PDI < 1.20) sowie die kontrollierte Synthese von Blockcopolypeptiden konnte erst durch die von DEMING eingeführten Nickel- und Kobaltkomplex-initiierte Polymerisation realisiert werden.^[162,182-184] Der entsprechende Polymerisationsmechanismus ist in Schema 2-5 gezeigt.^{[185-}

^{186]} Zunächst bildet das NCA **8** mit dem Nickelinitiator **48** über eine oxidative Addition den metallocyclischen Komplex **49**. Es folgt die Addition eines weiteren NCAs **8** in den Komplex. Der so entstandene Metallkomplex **50** lagert sich nach Addition eines weiteren Monomers **8** zum Komplex **51** um. Anschließend wandert ein Amidproton zu dem metallgebundenen C-Atom, wobei Komplex **52** als aktive Polymerisationszwischenstufe entsteht. Es erfolgt der nucleophile Angriff der Amidogruppe auf die elektrophile Carbonylgruppe eines weiteren NCA-Monomers **8** unter CO₂-Abspaltung. Durch weitere Protonenwanderung löst sich die wachsende Kette vom Metall. Das Nickel wandert im Verlauf der Polymerisation entlang der wachsenden Kette, wobei es durch die Ausbildung des Chelat-Komplexes am aktiven Ende des Polymers gehalten wird.^{[185-}

^{186]} Die Polymerisation wird sowohl durch die Polarität des Lösungsmittels als auch durch die Wahl der Liganden beeinflusst. Teilweise wird keine quantitative Herstellung der aktiven Spezies beobachtet, so dass höhere Molekulargewichte als erwartet erhalten werden.^[186] Mit (TMEDA)Ni(COD) **53** sind im Vergleich zu anderen Ni-Katalysatoren die größten Molekulargewichte möglich.^[186] Für die metallkomplextkatalysierte Polymerisation ist der Einsatz hochreiner NCAs **8** auf Grund der Empfindlichkeit der Ni(0)-Komplexe unabdingbar.



Schema 2-5: Postulierter Mechanismus der Ni-katalysierten NCA-Polymerisation nach DEMING.^[185-186]

Aufgrund der fehlenden Robustheit sind nach der Etablierung der DEMING-Komplexe weitere Initiatorsysteme eingeführt worden und Neuentwicklungen sind noch immer Gegenstand aktueller Forschungen.^[160-161] Eine Übersicht dieser ist in Tabelle 2-5 gegeben. Die Wirkweise einiger Initiatorsysteme und Strukturen der aktiven Spezies sind in Abbildung 2-21 veranschaulicht. Es sei an dieser Stelle noch einmal betont, dass auch hier der Erfolg der Polymerisation maßgeblich von der Reinheit der eingesetzten Monomere abhängig ist.

Tabelle 2-5: Übersicht weiterer möglicher Initiatorsysteme zur Polymerisation von NCAs **8** zu Homopolypeptiden **1** (veranschaulicht in Abbildung 2-21).

Initiator	Wirkweise	Anmerkung	Literatur
Hydrochloride primärer Amine	Gleichgewicht zwischen aktiver und schlafender Spezies, Verhinderung des AMM Mechanismus durch Protonierung aktivierter Monomere	Makroinitiatoren möglich, relativ geringe Reaktivität, daher erhöhte Temperatur notwendig (40-80°C), ineffektiv für hydrophobe NCAs	DIMITROV ^[187]
Prim. Amine 42 und Hochvakuumtechnik	Hochreine Initiatoren und Lösungsmittel verhindern Nebenreaktionen, Eliminierung von CO ₂ beschleunigt Kinetik	Inerte Bedingungen über lange Reaktionszeiten	ALIFERIS ^[188]
Silazanderivate (z.B. Hexamethyldisilazan, HMDS 54)	Nucleophiler Initiator (anderer Polymerisationsmechanismus), sterische Hinderung von Nebenreaktionen	Auch Verwendung anderer <i>N</i> -substituierter Silazanderivate möglich, geringere Reaktivität als Ni-Komplex (für PBLG : höchstes M _w 100 kDa)	LU ^[189-190]
Silylsulfid-Derivate (z.B. Phenyl-(trimethylsilyl)sulfide, PhS-TMS 55)	Analog Silazanderivate, schnellere Initiierung, da S nucleophiler als N	Einfache Funktionalisierung des C-Terminus möglich (reaktiver Thioester)	YUAN ^[191]
Übergangsmetallkomplexe (Pt); Seltene Erdkomplexe	Initiatoren auch zur ROP von Lacton-Monomeren verwendet	Metalle müssen aus dem Polymer entfernt werden	PENG ^[192-193]
Prim. Amine (in Kombination mit sekundären bzw. tertiären Aminen) (z.B. Triethyltetramin, TETA 56)	Beschleunigte Polymerisation nach dem NAM durch Aktivierung des Monomers mit sekundären bzw. tertiären Aminen (<i>allied amines</i>)	Kontrollierte und schnelle Polymerisation	ZHAO ^[194-195]
Kurzkettige primäre Ammoniumchloride (in Kombination mit tertiären Aminen 43)	Mischung von AMM und NAM, Gleichgewicht zwischen schlafender und aktiver Spezies	Polymerisationsmethode auch auf hydrophobe NCAs (wie z.B. Benzyl-L-Glutamat-NCA) anwendbar	VACOGNE ^[196]
Aminoalkohole 57 (in Kombination mit Thioharnstoff-Katalysator 58)	Thioharnstoff 58 aktiviert Monomer, deaktiviert reversibel das Kettenende, verhindert so AMM, wirkt als Wasserstoffbrücken-donierender Organokatalysator	Mehrmarmige, verzweigte Polymerstrukturen zugänglich durch Wahl entsprechender Aminoalkohole 57	ZHAO ^[197]

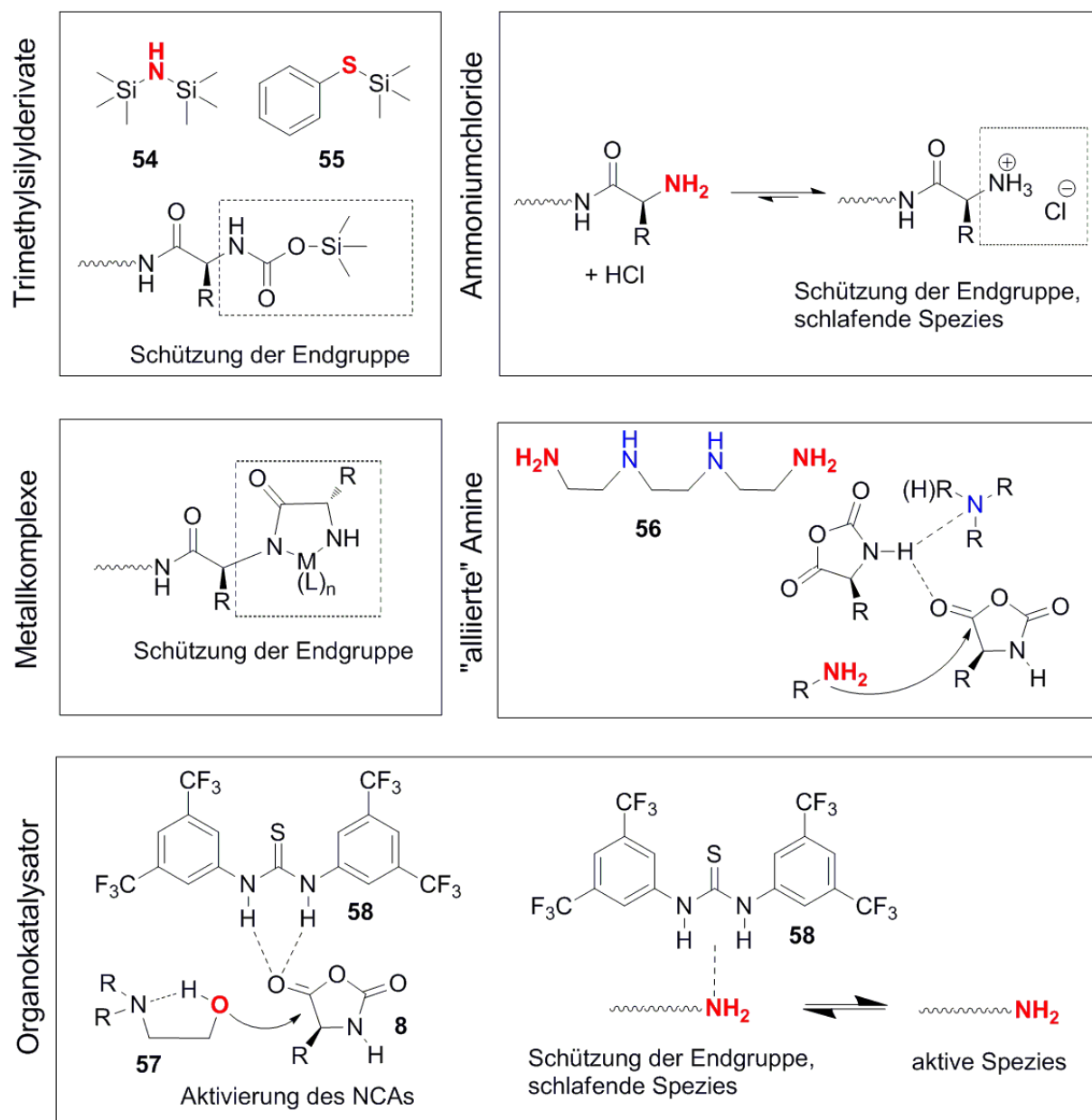


Abbildung 2-21: Beispiele einiger Initiators zur Polymerisation von NCAs **8** bzw. Skizzierung der Wirkmechanismen der Initiatorsysteme zur Unterdrückung von Nebenreaktionen durch Schätzung des aktiven Kettenendes bzw. Beschleunigung des Auftaktschrittes durch Aktivierung des Monomers **8**.
Abbildung erstellt in Anlehnung an Lit.^[197]

Homopolypeptide **1** zeichnen sich durch ihre stäbchenartige Form und ihre Tendenz zur Selbstassemblierung aus. Gerade diese Eigenschaften erschweren jedoch auf der anderen Seite die Charakterisierung der Polymere. Eine Standardmethode zur Bestimmung des Molekulargewichts und der Breite der Molmassenverteilung ist die Analyse mittels Gelpermeationschromatographie (GPC). Routinemäßig werden Polymere gegen knäuelartig vorliegende Polystyrolstandards **23** kalibriert. Dabei wird für das gleiche hydrodynamische Volumen, das gleiche Molekulargewicht angenommen. Die Gültigkeit einer solchen universellen

Kalibration für stäbchenartige Polymere wie PBLG **2** ist von TEMYANKO ET AL. gezeigt worden.^[198] Zur Verhinderung von Aggregationsphänomenen bietet sich DMF mit Salzzusätzen (z.B. LiBr) als Laufmittel an. Von HUESMANN ET AL. konnte gezeigt werden, dass neben Aggregationen auch unterschiedlich vorliegende Sekundärstrukturen der Homopolypeptide **1** zu bimodalen GPC-Kurven führen.^[199] Neben der kontrollierten Synthese stellt somit auch die Charakterisierung der Homopolypeptide **1** eine Herausforderung dar. Nichtsdestotrotz ist die Synthese neuartiger seitenkettenmodifizierter Homopolypeptide vielversprechend hinsichtlich der Entwicklung neuer enantiodifferenzierend wirkender Alignmentmedien.

2.4. Homopolypeptid basierte LLC-Phasen in der NMR-Spektroskopie

PBLG **2** war das erste Polymer für das lyotrop flüssigkristalline Eigenschaften beobachtet wurden,^[137] sodass in den darauffolgenden Jahren die Eigenschaften flüssigkristalliner PBLG **2**-Phasen ausgiebig charakterisiert wurden.^[200] Erste Untersuchungen zu dem Verhalten solcher flüssigkristalliner Phasen in der NMR-Spektroskopie wurden von SAMULSKI und PANAR durchgeführt.^[141,201-202] Diese Studien zeigten, dass sich die helikale Überstrukturen der cholesterischen Phasen im Magnetfeld zu nematisch flüssigkristallinen Phasen entwinden.^[141] Zudem konnte gezeigt werden, dass durch die Verwendung dieses homochiralen „Lösungsmittels“ (PBLG **2** basierte LLC-Phase) eine Differenzierung der enantiotopen Protonen von Benzylalkohol möglich ist.^[202]

Basierend auf diesen Untersuchungen wurden die Homopolypeptide PBLG **2**, PELG **3**, PCBL **30** als chirale Alignmentmedien untersucht und vor allem zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen verwendet.^[100,118,203] Dafür wurde hauptsächlich die unterschiedlichen Quadrupolaufspaltungen deuterierter Enantiomere verwendet. Die Untersuchungen chiraler LLC-basierter Orientierungsmedien der Gruppen um COURTIEU und LESOT^[16] wurden bereits in Kapitel 0 erläutert.

Aufbauend auf diesen Arbeiten wurden Homopolypeptid-basierte LLC-Phasen zur Induzierung einer schwachen Orientierung von Analyten, die das Messen residueller dipolarer Kopplungen ermöglichen, erstmals in 2003 eingesetzt. VERDIER ET AL. konnten PBLG **2**-basierte LLC-Phasen zur Zuordnung der diastereotopen Protonen des Menthols **59** einsetzen.^[204] Des Weiteren konnte THIELE zeigen, dass in LLC-Phasen basierend auf PBLG **2** die Messung residueller dipolarer Kopplungskonstanten möglich ist und diese eine Zuordnung der diastereotopen Protonen des Strychnins **11** ermöglichen.^[59] Die Orientierung desselben Analyten **11** in LLC-Phasen basierend auf PELG **3** zeigte, dass diese einen geringeren Orientierungsgrad für Strychnin **11** induzieren und somit eine höhere Anzahl an RDCs zur Beschreibung der Struktur zugänglich wird.^[107]

Erst durch die Verwendung hochmolekularen PBLGs **2** konnte jedoch die Basis für eine RDC-basierte räumliche Strukturaufklärung kleiner organischer Moleküle in Homopolypeptid-basierten LLC-Phasen gelegt werden.^[93] Untersuchungen zur Abhängigkeit der induzierten Orientierungsstärke von dem Molekulargewicht des verwendeten PBLGs **2** zeigten, dass der Orientierungsgrad und die kritische Konzentration lyotrop flüssigkristalliner Phasen mit steigendem Molekulargewicht des Polymers bis zum Überschreiten der Polymercharakteristischen Persistenzlänge absinkt. Dementsprechend kann durch die Verwendung höhermolekularen PBLGs **2** eine bessere Spektrenqualität realisiert werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass zwar die Orientierungsstärke jedoch nicht die induzierte Orientierung des Analyten von der Polymerkonzentration bzw. Orientierungsstärke des Alignmentmediums abhängt.^[93]

In den letzten Jahren wurden LLC-Phasen basierend auf PBLG **2** erfolgreich zur RDC-basierten Strukturaufklärung einer Reihe an Analyten und Intermediaten eingesetzt.^[40,64,205] Im Rahmen der Arbeiten von MARX ET AL. konnten erste Erkenntnisse zur enantiodifferenzierenden Wirkung des PBLGs **2** erhalten werden.^[105] Durch Verwendung einer „racemischen“ Mischung aus PBLG **2** und PBDG *ent*-**2** konnte zudem gezeigt werden, dass auf diese Weise der enantiodifferenzierende Effekt aufgehoben werden kann.^[105] Da die enantiodifferenzierende Wirkung des PBLGs **2** eher gering ist, stand die Synthese weiterer Homopolypeptide **1** und der Charakterisierung deren Alignmenteigenschaften im Fokus der Arbeiten von MONTAG.^[87] Im Rahmen dieser Arbeit sollen anknüpfend daran weitere Kenntnisse zu den Orientierungseigenschaften der Homopolypeptide **1** und den Möglichkeiten deren Alignmenteigenschaften durch Seitenkettenderivatisierung zu verbessern bzw. zu verändern erhalten werden.

3. Aufgabenstellung

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Forschungstätigkeiten sind in zwei Bereiche zu unterteilen. Zum einen sollten durch die Synthese ausgewählter Homopolypeptide **1** neue potentielle lyotrop flüssigkristalline Alignmentmedien entwickelt und zum anderen sollten diese hinsichtlich ihrer Orientierungseigenschaften NMR-spektroskopisch charakterisiert werden. Hierbei steht besonders die enantiodifferenzierende Wirkung der gewählten Systeme im Fokus.

Hierzu soll die Synthese drei verschiedener Homopolypeptidgruppen etabliert werden, welche als potentielle Alignmentmedien fungieren (vgl. Abbildung 3-1):

- a) Die Synthese eines Poly(hydroxyprolin)derivates **31**.
- b) Die Synthese eines Poly(tyrosin)derivates **60**.
- c) Die Synthese eines Polyglutamates mit einem chiralen stereogenen Zentrum in der Seitenkette **4**.

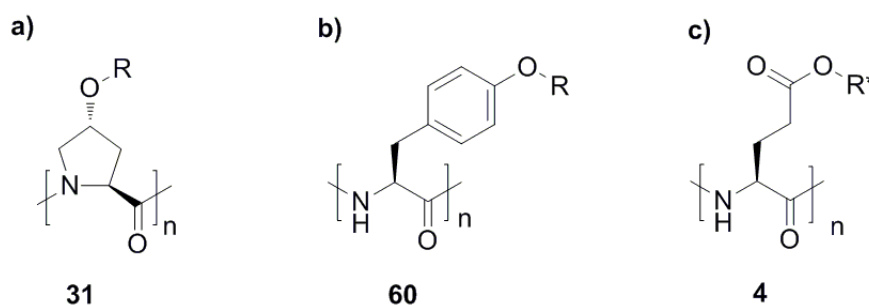


Abbildung 3-1: Strukturen der drei Homopolypeptidklassen, die im Fokus dieser Arbeit stehen.

- a) **Poly(hydroxyprolin)derivate 31** bilden analog den Polyprolinen **32** besondere Sekundärstrukturen aus, die im Gegensatz zur α -Helix nicht auf Wasserstoffbrückenbindungen sondern auf sterischen Effekten basieren. Somit könnten hochmolekulare helikale Poly(hydroxyprolin)derivate **31** evtl. flüssigkristalline Phasen in Lösungsmitteln ausbilden, die wasserstoffbrückenbrechend wirken. Besonders Alignmentmedien, die mit dem in der NMR-Spektroskopie vielfach verwendeten DMSO kompatibel sind und das Potential zur Enantiodifferenzierung bieten, stehen im Fokus des Interesses. Im Gegensatz zu Homopolyprolinen **32**, die eine geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln aufweisen, zeigten erste Versuche zur Synthese von Poly(benzyloxyprolin) **61**, dass diese gut in organischen Lösungsmitteln löslich sind.^[87] Die bekannte Mutarotation zwischen den beiden Polyprolinüberstrukturen unterschiedlicher Gängigkeit, könnte zudem eine Schaltbarkeit der

Orientierungseigenschaften eines solchen Orientierungsmediums ermöglichen. Daher sollen weitere Versuche zur Synthese von längerkettigem Poly(benzyloxyprolin) **61** durchgeführt werden, um dieses hinsichtlich potentieller flüssigkristalliner Eigenschaften zu untersuchen.

- b) Als weitere Homopolypeptidklasse sollen **Poly(alkyltyrosine) 60** synthetisiert werden. Durch die Nähe des Aromaten zum Helixrückgrat sollten deren Sekundärstrukturen mittels π - π -Interaktionen eine besondere Stabilität aufweisen. Die Hydroxylgruppe öffnet zudem das Potential zur Seitenkettenderivatisierung wie etwa durch den Einbau von Alkylseitenketten, welche die notwendige Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln vermitteln.
- c) Ein weiteres Ziel ist die Synthese eines **Polyglutamatderivates 4**, das ein chirales Zentrum in der Seitenkette aufweist. Die Polyglutamate PELG **3** und PBLG **2** sind bereits als Orientierungsmedien in der NMR-Spektroskopie zur Messung von RDCs etabliert. Dementsprechend sollte die Variation der Seitenkette zu weiteren potentiellen Alignmentmedien führen. Aufbauend auf den Erkenntnissen zu den Orientierungseigenschaften von PBLG **2** und PELG **3** und dem Vergleich der induzierten Orientierung neuer seitenkettenmodifizierter Polyglutamate **4**, sollen neue Einblicke in den Orientierungsprozess gewonnen werden. Dadurch können gegebenenfalls Zusammenhänge zwischen der Struktur des Polyglutamats und den resultierenden Orientierungseigenschaften des Alignmentmediums, im speziellen bezüglich der enantiodifferenzierenden Wirkung, abgeleitet werden.

Die Implementierung einer chiralen Seitenkette in das Homopolyglutamat **4** könnte zudem die enantiodifferenzierenden Eigenschaften der bisher etablierten Polyglutamate PBLG **2** und PELG **3** steigern, da neben diastereomorphen Wechselwirkungen mit dem helikalen Polymerrückgrat zusätzlich solche mit dem chiralen Zentrum in der Seitenkette ermöglicht werden.

Es stellt sich die Frage, ob in diesem Fall diastereomorphe Wechselwirkungen mit dem helikalen Rückgrat oder dem chiralen Zentrum der Seitenkette dominieren (vgl. Abbildung 3-2) und welchen Einfluss die Implementierung einer chiralen Seitenkette und deren Konfiguration auf die Orientierungseigenschaften des entsprechenden Alignmentmediums hat.

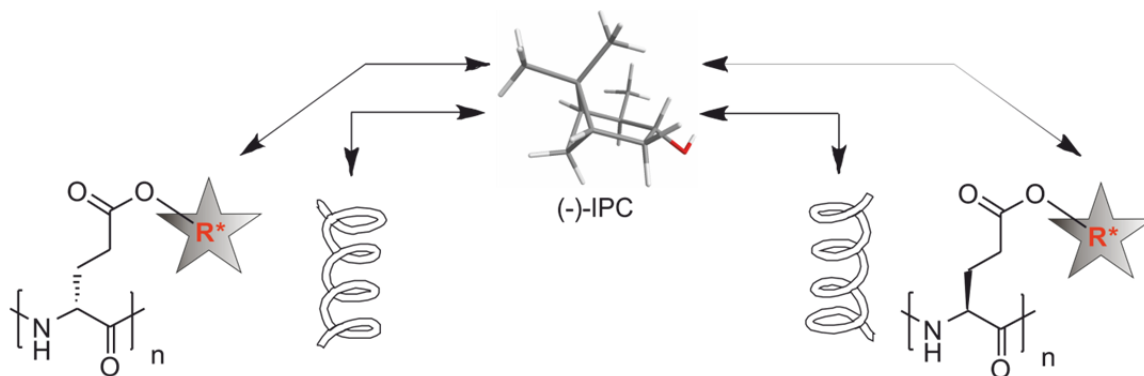


Abbildung 3-2: Potentielle diastereomorphe Wechselwirkungen eines Enantiomers (hier (-)-IPC **9**) mit zwei diastereomeren Polyglutamatderivaten (basierend auf L-Glutaminsäure **7** und D-Glutaminsäure **ent-7**) unterschiedlicher Helixgängigkeit.

Alle synthetisierten Homopolypeptide sollen hinsichtlich ihres lyotrop flüssigkristallinen Verhaltens überprüft und Testanalyten zur Bestimmung von RDCs in die neuen Orientierungsmedien eingebracht werden. Durch die Orientierung zweier Enantiomere in dem erhaltenen Alignmentmedium und den Vergleich der berechneten Alignmenttensoren soll der enantiodifferenzierende Effekt der neuen Alignmentmedien quantifiziert werden. Für die Polyglutamate sollen aus der Enantiodifferenzierung erste Erkenntnisse bezüglich der Zusammenhänge zwischen der Struktur und dem Effekt auf die Enantiodifferenzierung abgeleitet werden.

Dazu sollen zunächst die enantiodifferenzierenden Eigenschaften von PBLG **2** und PELG **3** in Bezug auf einen weiteren Analyten charakterisiert und diskutiert werden. Daran anschließend werden die enantiodifferenzierenden Eigenschaften der zu synthetisierenden diastereomeren Polyglutamate untersucht. So können Einflüsse einer chiralen Seitenkette ausgemacht und ein vertiefendes Verständnis für den enantiodifferenzierenden Orientierungsprozess generiert werden. Dies ist zum einen Voraussetzung für die gezielte Entwicklung stark enantiodifferenzierend wirkender Alignmentmedien und zum anderen die Basis für eine potentielle Bestimmung von Absolutkonfiguration mittels RDC-basierter NMR-Spektroskopie.

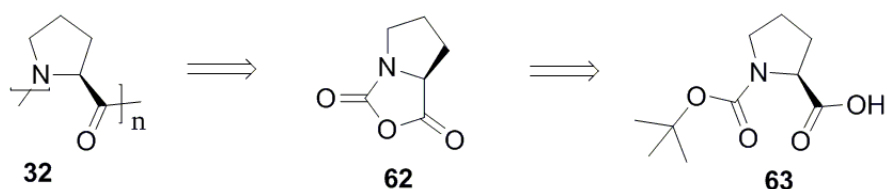
4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Synthese von Polyhydroxyprolinderivaten

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Synthese der verschiedenen Homopolypeptidderivate **1** beschrieben (Kapitel 4.1 - 4.4). Im Anschluss wird dann die NMR-Spektroskopische Untersuchung der Polymere diskutiert (Kapitel 4.5).

Die Polyprolin-Struktur nimmt eine besondere Stellung unter den Peptid-Sekundärstrukturen ein, da sie primär auf sterischen Effekten basiert (vgl. Kapitel 2.3.1). Dementsprechend könnten Homopolyprolinderivate **31** gegebenenfalls sogar auch in der Lage sein, in wasserstoffbrückenbrechenden Lösungsmitteln lyotrope flüssigkristalline Phasen auszubilden. Zudem könnte basierend auf der bekannten Mutarotation der Polyproline die Sekundärstruktur der Polymere durch entsprechende Stimuli verändert werden (vgl. Kapitel 2.3.1), sodass mit Hilfe eines Alignmentmediums verschiedene Orientierungen eines Analyten induziert würden. Des Weiteren weisen die beiden Sekundärstrukturen des Polyprolins **32** eine unterschiedliche Helixgängigkeit auf, sodass durch Schalten der Helix verschiedene diastereomorphe Wechselwirkungen mit einem Enantiomer auftreten könnten und daher nur eine Probe zur Bestimmung der enantiodifferenzierenden Eigenschaften des Alignmentmediums notwendig wäre. Dies hätte den Vorteil, dass die gleiche Probenzusammensetzung, Orientierungsstärke und somit vergleichbare Messbedingungen gewährleistet wären.

GKIKAS ET AL. beschrieben 2011 erstmals die Synthese höhermolekularen Polyprolins **32** durch eine ringöffnende Polymerisation des entsprechenden NCAs **62**, das nach der Leuchs-Methode ausgehend von *Boc*-Prolin **63** synthetisiert wurde^[206] Die notwendigen Zwischenstufen zur Synthese des Polyprolins **32** sind in Schema 4-1 gezeigt. Sowohl die Aufreinigung als auch die Polymerisation des NCAs **62** wurden mittels Hochvakuumtechnik durchgeführt. Diese Technik ist dafür bekannt, Polymerisationen von NCAs **8** unter dauerhaft lebenden Bedingungen realisieren zu können.^[188]

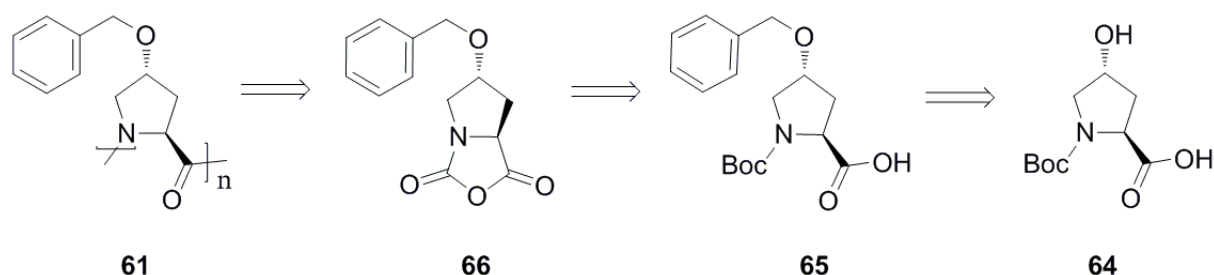


Schema 4-1: Retrosynthetische Betrachtung zur Synthese von Polyprolin **32** entsprechend der Literatur.^[206]

Versuche von MONTAG zur Synthese von Homopolyprolinen **32** analog dieser Vorschrift^[206] ohne Verwendung der Hochvakuumtechnik zeigten, dass die erhaltenen Polymere **32** nur eine geringe

Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln aufweisen.^[87] Durch Rühren des Polyprolins **32** in Wasser, konnte das Homopolyprolin **32** in die andere Helixkonfiguration überführt werden. Jedoch war auch hier die Löslichkeit des Polymers **32** in Wasser nicht ausreichend, um eine flüssigkristalline Phase zu erhalten.^[87]

Dementsprechend ist ein anderer Ansatz zur Entwicklung eines Polyprolin-basierten Alignmentmediums notwendig. Erste Versuche zeigten, dass durch die Synthese eines benzylierten, seitenkettenderivatisierten Polyhydroxyprolins **61**, das durch die Veretherung von Hydroxyprolin **5** zugänglich wird, eine bessere Lösungsmittelkompatibilität erreicht werden kann.^[87] Eine retrosynthetische Betrachtung dieses Polymers **61** ist in Schema 4-2 veranschaulicht. Die Benzylseitenkette wurde dabei als Seitenkette gewählt, da für NCAs mit aromatischen Gruppen eine bessere Kristallisationstendenz als für alkylierte NCA-Derivate beobachtet wurde. Im Vergleich zur Synthese des Polyprolins **32** ist ein zusätzlicher Syntheseschritt, die Veretherung des *Boc*-geschützten Hydroxyprolins **64** zum *Boc*-Benzyloxyprolin **65**, das als Edukt für das NCA **66** dient, notwendig.



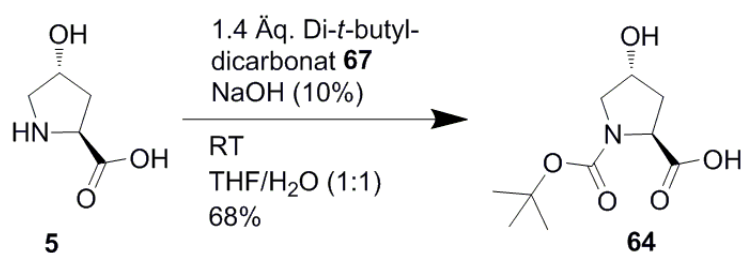
Schema 4-2: Retrosynthetische Betrachtung des Poly(benzyloxyprolins) **61**.

In den ersten Versuchen von MONTAG^[87] konnten nur sehr kurze Oligomere **61** erhalten werden. Dies ist vermutlich auf eine unzureichende Reinheit der NCAs **66** zurückzuführen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden weitergehende Versuche zur Synthese des Homopoly(benzyloxyprolin)-derivates **61** mit dem Augenmerk auf der Optimierung der NCA-Aufreinigung und deren Polymerisation zu langkettigen Polyprolinderivaten **61**, deren Potential zur Ausbildung lyotrop flüssigkristalliner getestet werden sollte.

Synthese von Poly-*O*4-(benzyloxyprolin) **61**

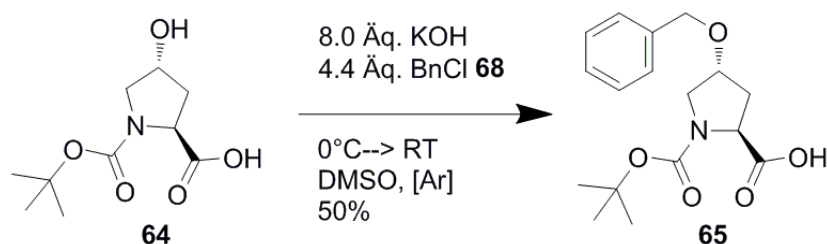
Der erste Syntheseschritt ist die Einführung der *Boc*-Schutzgruppe, die eine Bildung des Nebenproduktes Diketopiperazid während der NCA-Synthese verhindert. Die Synthese des *N*-*Boc*-Hydroxyprolins **64** erfolgte in Anlehnung an eine Literaturvorschrift von QIU ET AL. durch Umsetzung mit Di-*tert*-butyldicarbonat **67** (vgl. Schema 4-3).^[207] Nach Umkristallisation des

Rohproduktes aus Ethylacetat/*n*-Hexan konnte das geschützte Hydroxyprolin **64** als farbloses Pulver erhalten werden.



Schema 4-3: Synthese von Boc-*trans*-Hydroxyprolin **64**.

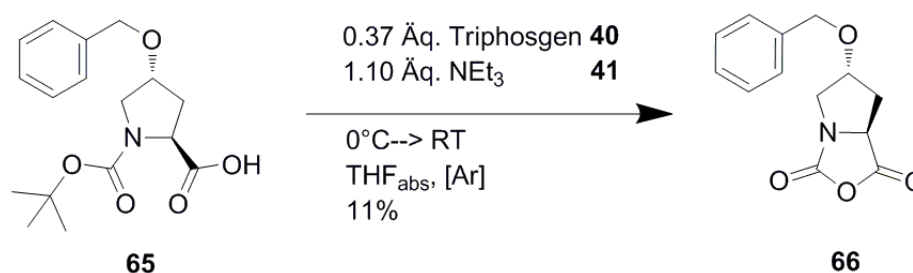
Im Anschluss wurde das Boc-geschützte Hydroxyprolin **64** mittels einer Veretherung mit Benzylchlorid **68** in Anlehnung an eine Literaturvorschrift von BOLDI ET AL.^[208] umgesetzt (vgl. Schema 4-4). Das Produkt **64** konnte mit 50.1% Ausbeute in Form eines gelblichen Öls erhalten werden. Eine Kristallisation der geschützten Aminosäure **64** konnte an dieser Stelle nicht erzielt werden.



Schema 4-4: Veretherung des Boc-Hydroxyprolins **64** mit Benzylchlorid **68**.

Die Synthese und Aufreinigung des NCAs **66** wurde in Anlehnung an die Literaturvorschrift zur Synthese des Prolin-NCAs **62** unter Schlenk-Bedingungen durchgeführt (vgl. Schema 4-5).^[206] Die NCA-Synthese erfolgte nach der LEUCHS-Methode. Dementsprechend wurde die Boc-geschützte Aminosäure **65** mit Triphosgen **40** zum NCA **66** umgesetzt. Dabei entstehendes HCl wurde mit Hilfe von Triethylamin **41** abgefangen, um Nebenreaktionen zu vermeiden. Das entstandene Ammoniumsalz **69** wurde unter Inertbedingungen nach der Synthese abfiltriert. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt in absolutem Ethylacetat gelöst, mit einem Eisbad gekühlt und mit eiskaltem Wasser (zur Beseitigung von Triphosgen **40**, Eduktresten und Resten des Ammoniumchloridsalzes **69**) extrahiert bis die wässrige Phase nicht mehr sauer war. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und ab sofort wieder unter Schlenk-Bedingungen gehandhabt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Teilweise konnte an dieser Stelle bereits eine Kristallisation des Produkts beobachtet werden. Im Anschluss wurde das NCA **66** in wenig THF_{abs} gelöst und bei -20°C in *n*-Hexan_{abs} gefällt. Der

Feststoff wurde inert filtriert und im Anschluss wie in der Literaturvorschrift beschrieben thermisch umkristallisiert. Dazu wurde das Rohprodukt mit einem Überschuss *n*-Hexan_{abs} versetzt und bei 40°C solange mit THF_{abs} versetzt bis eine klare Lösung erhalten wurde. Diese wurde heiß filtriert und die erhaltene Reaktionslösung über Nacht zur Kristallisation stehen gelassen. Zusätzlich zur in der Literatur beschriebenen Aufreinigung wurde eine weitere diffusionskontrollierte Umkristallisation durchgeführt. Dazu wurde der farblose, nadelartige Feststoff in THF_{abs} gelöst und mit *n*-Hexan mittels einer Spritzenpumpe überschichtet, sodass eine langsame Kristallisation an der Grenzschicht initiiert wurde. Im Rahmen der Versuche konnte die Aufreinigung der NCAs **66** verbessert werden, sodass die mehrfach aufgereinigten NCAs **66** in Form farbloser Nadeln erhalten wurden. Mittels NMR-Spektroskopie konnten keine Verunreinigungen in dem gereinigten NCAs **66** ausgemacht werden (vgl. Abbildung 4-1). Die Ausbeute lag nach der beschriebenen Aufreinigung bei 11.3%.



Schema 4-5: Synthese des Benzyloxyprolin-NCAs **66**.

Parallel zu den durchgeführten Arbeiten wurde von GKIKAS ET AL. die Synthese eines Copolymers aus Polybenzyloxyprolin-**61** und Poly- γ -benzyl-L-glutamat **2**-Blöcken publiziert.^[209] Hier erfolgte die Synthese des NCAs **66** ausgehend von der kommerziell erworbenen geschützten Aminosäure **65** und ebenfalls in Anlehnung an die Synthesevorschrift zur Synthese des Prolin-NCAs **62**^[206]. Eine Umkristallisation mittels Überschichten wurde jedoch nicht durchgeführt. Diese hat sich allerdings in unserem Arbeitskreis zur Synthese hochreiner NCAs **8** bewährt. Ein Vergleich der NMR-Daten des NCAs **66** zeigte, dass die in der Literatur^[209] beschriebene Zuordnung fehlerhaft ist und den eigenen aufgenommenen 2D-NMR-Spektren widerspricht. In der Literatur ist keine Ausbeute für die Synthese des NCAs angegeben, sodass an dieser Stelle diesbezüglich kein Vergleich möglich ist.^[209]

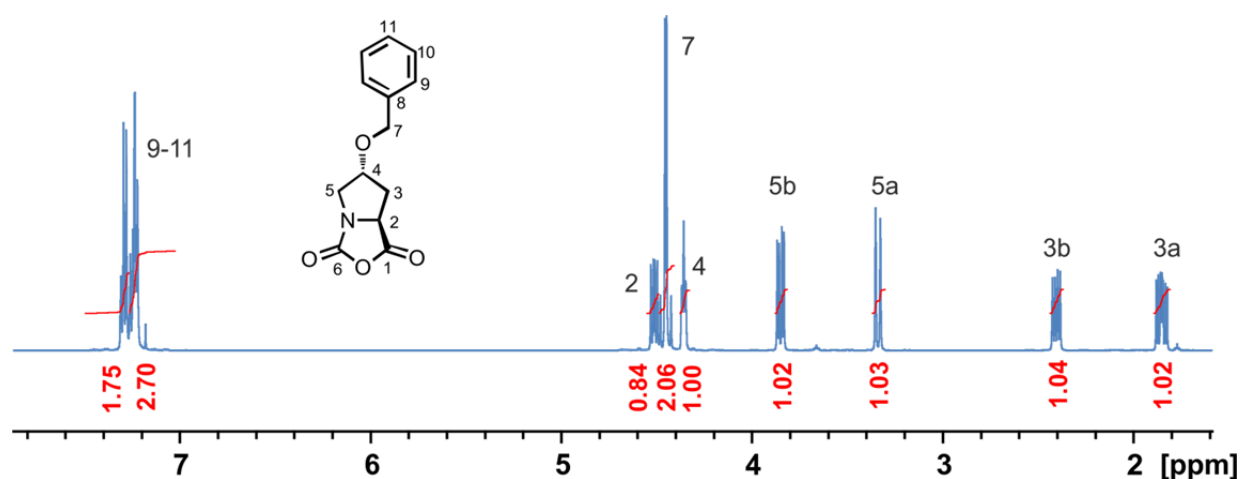
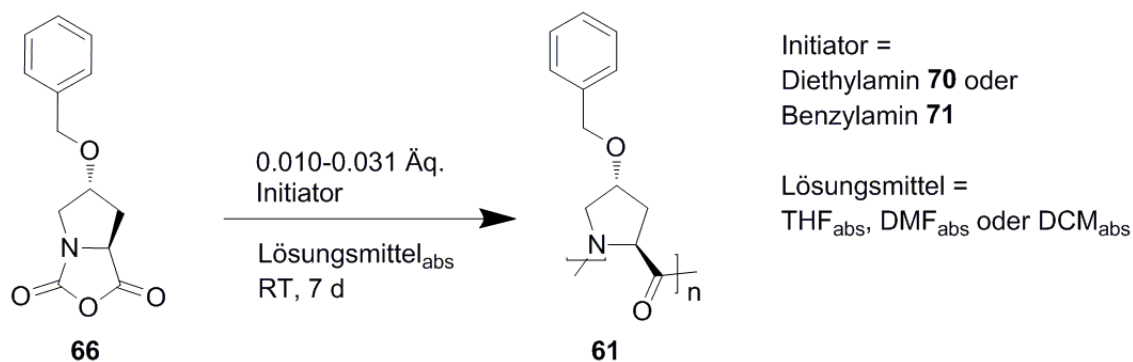


Abbildung 4-1: ^1H -NMR des gereinigten Benzyloxypyrrolin-NCA **66**.

Prolin-basierte NCAs unterscheiden sich von denen anderer Aminosäurederivate durch das fehlende amidische Proton. Dementsprechend ist für derartige NCAs zur Polymerisation keine basische Initiierung möglich. Auch eine Ni-medierte Polymerisation ist für Prolin-NCA **32** nicht realisierbar,^[186] sodass zur Initiierung ein als Nucleophil wirkendes Amin eingesetzt wurde. Dementsprechend sollte die Polymerisation nach dem NAM verlaufen (vgl. Kapitel 2.3.2; Schema 2-3). Ohne das Auftreten von Nebenreaktionen sollte sich daher ein Molekulargewicht entsprechend des eingesetzten stöchiometrischen Verhältnis des Monomers zu Initiator ergeben. Im Rahmen der durchgeführten Versuche wurden als Initiatoren sowohl Diethylamin **70** als auch Benzylamin **71** verwendet (vgl. Schema 2-1). Eine Übersicht der durchgeführten Polymerisationsversuche ist in Tabelle 4-1 gegeben. Alle Polymerisationen wurden in der Glovebox durchgeführt. Als Lösungsmittel wurden DMF_{abs} , THF_{abs} und DCM_{abs} eingesetzt. Die erhaltenen NCAs **66** wurden in dem entsprechenden Lösungsmittel gelöst, mit dem Initiator versetzt und für eine Woche polymerisiert. Danach wurde die Reaktionslösung in eiskalten Diethylether getropft um das Polymer auszufällen. Alle Polymere wurden in Form eines feinen farblosen Pulvers erhalten.



Schema 4-6: Synthese des Poly(benzyloxypyrrolins) **61** durch Polymerisation des entsprechenden NCAs **66**.

Bei Verwendung der Lösungsmittel THF_{abs} und DMF_{abs} wurde eine Trübung der Polymerisationslösung beobachtet; wohingegen in DCM_{abs} eine bessere Löslichkeit des Polymers **61** gegeben war. Die mittels GPC-Analytik bestimmten Molekulargewichte lagen in allen Fällen in der gleichen Größenordnung (M_n ca. 2-3 kg/mol, DP: 10-15), obwohl sich die eingesetzten NCAs **66** deutlich in der visuellen Reinheit unterschieden. Auch unter den eingesetzten Initiatoren und verwendeten Lösungsmitteln konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den erlangten Polymerisationsgraden ausgemacht werden. Die Molekulargewichte der erhaltenen Oligomere **61** liegen etwa eine Zehnerpotenz unter den stöchiometrisch erwarteten. Es scheint, dass Nebenreaktionen auftreten, die lebende Polymerisationsbedingungen verhindern.

Tabelle 4-1: Übersicht der durchgeführten Polymerisationsversuche zur Synthese des Polyprolinderivates **61**.

Experiment-nummer	Lösungsmittel	Initiator	[I]/[M]	Ausbeute [%]	M_n ^[a] [kg mol ⁻¹]	PDI ^[a]
SH02-07	THF _{abs}	Diethylamin 70	1/100	74.4	0.36 ^[b]	1.20
SH02-13	THF _{abs}	Diethylamin 70	1/32	74.2	3.04	1.06
SH02-24	DCM _{abs}	Diethylamin 70	1/100	62.2	n. b.	n. b.
SH02-17	THF _{abs}	Benzylamin 71	1/100	2.5	1.60	1.17
SH02-18	DCM _{abs}	Benzylamin 71	1/100	29.4	2.14	1.05
SH02-20	DMF _{abs}	Benzylamin 71	1/100	9.1	2.60	1.17
SH02-28	THF _{abs}	Triethylamin 41	1/20	43.1	3.09	1.63
SH02-30 ^[b]	DMF _{abs}	<i>n</i> -Butylamin 72	1/100	99.7	2.32	1.94
SH02-31 ^[b]	DMF _{abs}	<i>n</i> -Butylamin 72	1/100	100.0	2.26	1.97

[a] Bestimmt mittels GPC in DMF (+ 0.5wt.-% LiBr) gegen Polystyrol **23**.

[b] Polymerisation bei 0°C.

In der Literatur ist beschrieben, dass durch das Herabsenken der Reaktionstemperatur weniger Nebenreaktionen bei der NCA-Polymerisation auftreten.^[179] Dementsprechend wurden auch Versuche zur Polymerisation bei 0°C durchgeführt. Eine Übersicht dieser Versuche ist im experimentellen Teil dieser Arbeit gegeben (vgl. Tabelle 6-3). Als Lösungsmittel wurde DMF_{abs} und als Initiator *n*-Butylamin **72** verwendet. DMF_{abs} wurde aufgrund des hohen Siedepunktes gewählt, um die Polymerisation zusätzlich bei vermindertem Druck durchführen zu können, was durch Entfernen des Kohlenstoffdioxids die Polymerisation vorantreibt und sich somit ebenfalls positiv auf den Polymerisationsverlauf auswirkt.^[176] Das NCA **66** wurde unter

Schlenkbedingungen in DMF_{abs} gelöst, die Reaktionslösung mit einem Eisbad bzw. einem Kryostaten und einem Kältebad abgekühlt und mit dem Initiator **72** versetzt. Dabei wurde bereits nach wenigen Minuten ein Ausfallen des Polymers **61** aus der Lösung beobachtet. Dies ist auf die geringe Löslichkeit des Polymers **61** in dem polaren Lösungsmittel DMF_{abs} zurückzuführen, die mit dem Absenken der Temperatur weiter abnimmt, weswegen die Reaktion nicht zusätzlich unter vermindertem Druck durchgeführt wurde. Durch Füllen der Lösung in eiskaltem Diethylether wurde wiederum ein farbloses, fein pulvriges Produkt erhalten. Auch diese Polymerisationsmethode führte letztlich lediglich zu kurzkettigen Oligomeren, deren Kettenlängen mit denen der zuvor erhaltenen Polymerisationsprodukte vergleichbar waren.

Im Rahmen der durchgeführten Versuche konnten die Synthese des *Boc*-Hydroxyprolins **64** und die Veretherung zum *Boc*-Benzyloxyprolin **65** verbessert werden. Durch Optimierung der Umkristallisationsbedingungen, konnte das NCA **66** in Form farbloser nadelförmiger Nadeln erhalten werden. Im Rahmen der Polymerisationsversuche hat sich jedoch gezeigt, dass auch mit Hilfe reiner Monomere und Variation der Polymerisationsbedingungen keine langkettigen Polymere, sondern lediglich Oligomere erhalten wurden. Der Versuch, durch Absenken der Reaktionstemperatur lebende Polymerisationsbedingungen zu garantieren, scheiterte, da die geringere Temperatur zusätzlich eine schlechtere Löslichkeit des Polymers in der Reaktionslösung bewirkte, sodass das Polymer **61** während der Polymerisation ausfiel.

Charakterisierung von Poly-*O*-4-benzyloxyprolin **61**

Polyprolinderivate können in zwei verschiedenen Kettenkonformationen auftreten (vgl. Kapitel 2.3.1, Abbildung 2-18). Informationen zur vorliegenden Polyprolinhelix können unter anderem aus charakteristischen IR-Banden abgeleitet werden. Das IR-Spektrum eines der erhaltenen Oligomere ist in Abbildung 4-2 gezeigt. Bezüglich der Sekundärstruktur sind die Banden der Amidgruppe von Interesse. Neben der charakteristischen Amid I-Bande bei 1650 cm⁻¹, die ebenfalls für α -helikale Homopolypeptide zu beobachten ist, treten Banden bei 1355 cm⁻¹ und 1156 cm⁻¹ auf. Diese sind laut Literatur für die PLP I-Struktur des Homopolyprolins zu beobachten.^[206] Jedoch wurden auch für Polymere, die hauptsächlich in der PLP II-Struktur vorliegen, zusätzlich weniger ausgeprägte Banden in diesem Wellenzahlbereich in der Literatur erwähnt. Neben der PLP II-Struktur lagen einige der Polymere dementsprechend auch in der anderen Konformation vor.^[206] Somit ist allein anhand des IR-Spektrums keine eindeutige Aussage zur Sekundärstruktur des synthetisierten Homopolyprolinderivats **61** möglich. Zusätzlich wurde daher der Drehwert des Polyprolins **61** bestimmt ($[\alpha]_D^{20} = -60.6^\circ$ in CHCl₃). Aufgrund des negativen Vorzeichens des Drehwerts liegt das Polyprolin **61** vornehmlich in der linksgängigen PLP II-Konformation vor.

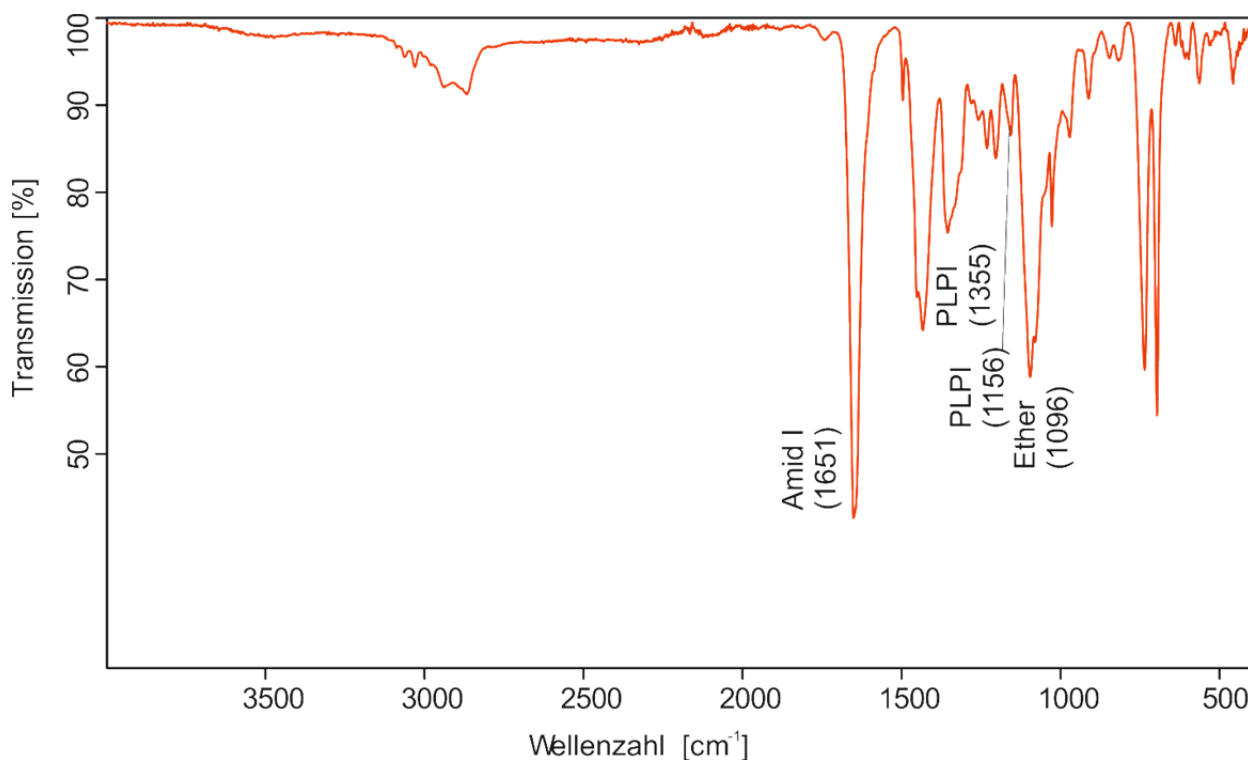


Abbildung 4-2: IR-Spektrum des pulverförmigen Polyprolinderivats **61** (FTIR-Spektrum mit ATR Aufnahmetechnik).

Die ^1H -NMR-Spektren der erhaltenen Polymerisationsprodukte **61** wiesen nicht die polymertypischen, charakteristisch breiten Signale auf, was einen Hinweis auf nicht sehr lange Ketten darstellt. Die Kettenlängen der Polymerisationsprodukte wurden mittels GPC in DMF mit LiBr als Eluent gegen Polystyrolstandards **23** bestimmt. In DMF war jedoch keine vollständige Löslichkeit der Oligomere **61** gegeben, sodass die Proben zusätzlich filtriert wurden. Daher war es zunächst fraglich, ob die GPC-Analyse des Filtrats repräsentativ für die gesamte Probe ist oder auch höhermolekulare, weniger lösliche Polymere **61** vorliegen. Die Aufnahme von MALDI-TOF Massenspektren bestätigte jedoch die Größenordnung der Kettenlängen.

Vermutlich ist die Tatsache, dass nur kurzkettige Oligomere **61** erhalten wurden, mit einer geringen Polymerisationstendenz des Monomers **66**, die auf die Ringspannung entlang der Polymerkette zurückzuführen sein könnte, verbunden. In einer parallel zu den Versuchen erschienenen Publikation von GKIKAS ET AL.,^[209] wird die erste Synthese von Homopoly(benzyloxyprolin) **61** beschrieben, deren Ketten jedoch auch eher kurz sind ($M_n = 7.3 \text{ kg/mol}$, PDI. 1.12, DP: 36).^[209] Durch die Synthese von Block-Copolymeren aus zunächst PBLG **2**, das im weiteren als Initiator für den Polybenzyloxyprolin **61**-Block dient, wurden hingegen deutlich längere Prolin-basierte Blöcke realisiert (bis zu 897 Wiederholungseinheiten der Benzyloxyprolin-Einheit). Daher könnten die geringen Kettenlängen

des reinen Homopolypeptids **61** auf Löslichkeitsproblemen beruhen, die durch die löslichkeitsvermittelnden PBLG **2**-Ketten im Block-Copolymer überkommen werden.

Es ist daher in Frage zu stellen, ob durch ein Homopolymer **31** basierend auf Prolin, Polymere erhalten werden können, die ausreichend lang sind, um das benötigte Aspektverhältnis zur Ausbildung von LLC-Phasen aufzuweisen, die den für die Anwendung in der NMR geforderten geringen Orientierungsgrad in der Probe garantieren. Auch die Kettenlängen der unter Hochvakuumtechnik polymerisierten Polyproline **32**^[206] sind eher gering (M_n bis zu 13 kg/mol, PDI = 1.26).

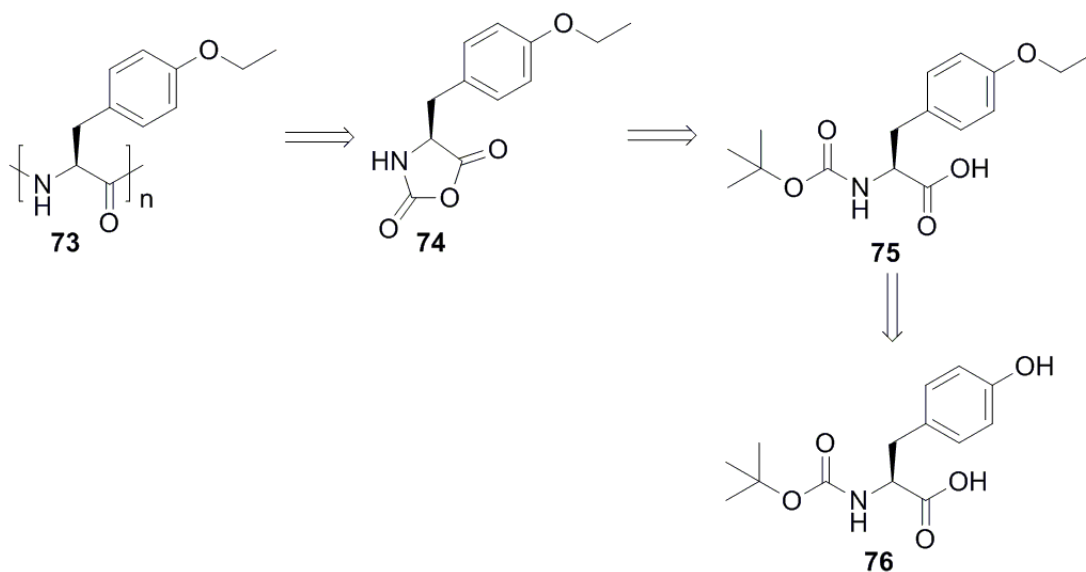
Ein weiterer Aspekt für die beobachtete geringe Tendenz zur Polymerisation des NCAs **66** könnte die vorliegende Konformation des Polymerrückgrats sein. Studien zur heterogenen Polymerisation von Polyprolin **32** in Acetonitril und Benzol zeigten, dass das Polyprolin **32** abhängig von der Lösungsmittelpolarität in verschiedenen Konformationen ausfällt.^[210] Mittels IR-Spektroskopie und der Messung der optischen Aktivität konnte nachgewiesen werden, dass in Acetonitril hauptsächlich die PLP I-Struktur vorliegt. In Benzol ist hingegen die PLP II-Struktur bevorzugt, wobei anteilig auch die PLP I-Struktur auftritt.^[210] Im Gegensatz zur Polymerisation α -helikaler Homopolypeptide, bei der im Verlauf der Polymerisation ein Übergang der β -Faltblattstruktur zur α -Helix nachgewiesen wurde, verändert sich im Fall des Homopolyprolins **32** die Überstruktur nicht.^[210] Für die Polymerisation des Homopolyprolins **32** in Acetonitril (PLP I-Konformation) wurde ein besserer Umsatz und eine schnellere Polymerisation beobachtet als für das PLP II-Konformer. Dies kann anhand der kristallographisch bestimmten größeren Querschnittsfläche pro Kette erklärt werden: Je größer diese Fläche ist, desto größer ist auch die Reaktionswahrscheinlichkeit des lebenden Kettenendes mit dem NCA.^[210] Für den Polybenzyloxyprolin **61**-Block im Copolymer wird von GKIKAS entsprechend der Lösungsmittelpolarität des verwendeten THFs eine PLP II-Konformation angenommen, jedoch nicht nachgewiesen.^[209] Es ist allerdings denkbar, dass die rechtswindige Helixgängigkeit des PBLG **2**-„Initiators“ übernommen wird und somit für den Prolin-basierten Teil die ebenfalls rechtsgängige PLP I-Konformation induziert wird. Diese ermöglicht eine bessere Polymerisation, sodass erheblich längere Prolin-basierte Polymerblöcke zugänglich werden als im Fall des reinen Homopolyprolinderivats **61**. Für das synthetisierte Homopolyprolin **61** wird abgeleitet vom Drehwert eine PLP II-Struktur beobachtet.

Ein flüssigkristallines Verhalten der erhaltenen Oligomere **61** in Chloroform und Benzol konnte nicht nachgewiesen werden. Dies ist vermutlich auf die geringen Kettenlängen zurückzuführen, sodass offen bleibt, ob hochmolekulare Homopolyprolin-basierte Homopolypeptide LLC-Verhalten in organischen Lösungsmitteln aufweisen.

4.2. Synthese von Polytyrosinderivaten

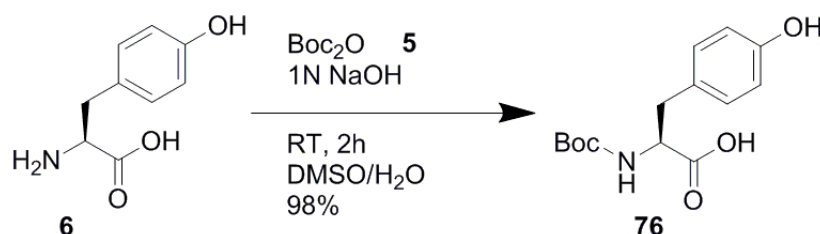
Als weitere Homopolypeptidklasse sollten Tyrosin-basierte Polymere **60** auf ihr Potential als Alignmentmedium untersucht werden. Tyrosin-basierte Homopolypeptide **60** bilden in der Regel α -helikale Überstrukturen aus.^[136] Durch die Nähe der Aromaten zum Polymerrückgrat ist davon auszugehen, dass π - π -Stapeleffekte zu einer zusätzlichen Stabilisierung der Sekundärstruktur beitragen. Dies könnte gegebenenfalls eine bessere Verträglichkeit der Sekundärstruktur gegenüber nicht helikogenen Lösungsmitteln ermöglichen. Analog der Synthese des Polyhydroxyprolins **61** ist über eine Veretherung der *para*-ständigen Hydroxylgruppe des Tyrosins **6** die Implementierung verschiedener Seitenketten in das Polymer realisierbar, die eine Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln gewährleisten sollen.

In der Literatur ist keine Synthese eines hochmolekularen Polytyrosinderivats **60** bekannt. Dargestellte Synthesen beschreiben die Umsetzung des Tyrosinderivats mit Phosgen **38** und die anschließende Polymerisation des entsprechenden NCAs.^[211-213] Gegebenenfalls stellt die Synthese nach der LEUCHS-Methode eine vielversprechende Alternative dar. Zur Synthese des Polytyrosins **73** wurde daher eine Syntheseroute in Anlehnung an die im vorherigen Kapitel beschriebene Synthese der Polyhydroxyprolin-Derivate **61** in Betracht gezogen. In Schema 4-7 sind die entsprechenden Zwischenstufen zur Synthese des Polymers dargestellt. Die NCA-Synthese erfolgt dementsprechend auch hier ausgehend von dem *Boc*-geschützten Aminosäurederivat **75**, das zuvor durch Veretherung der phenolischen Alkoholgruppe des *Boc*-geschützten Tyrosins **76** derivatisiert wurde.



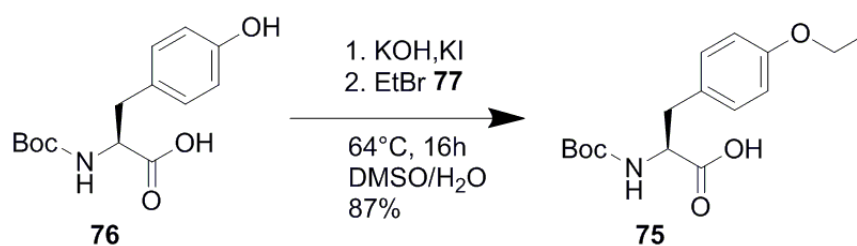
Schema 4-7: Retrosynthetische Betrachtung des Polytyrosinderivates **73**.

Zunächst wurde die Aminogruppe des L-Tyrosins **6** mit einer *Boc*-Schutzgruppe geschützt (vgl. Schema 4-8). Dies erfolgte in Anlehnung an eine Literaturvorschrift zur Synthese von *Boc*-Tyrosinderivaten.^[214] Das Produkt konnte in Form eines gelblichen Wachses erhalten werden und wurde ohne weitere Aufreinigung für die Veretherung eingesetzt. Laut NMR-Analytik sind noch Verunreinigungen durch das Di-*t*-butyldicarbonat **67** und DMSO im Rohprodukt enthalten.



Schema 4-8: Einführung der *Boc*-Schutzgruppe in das Tyrosin **6**.

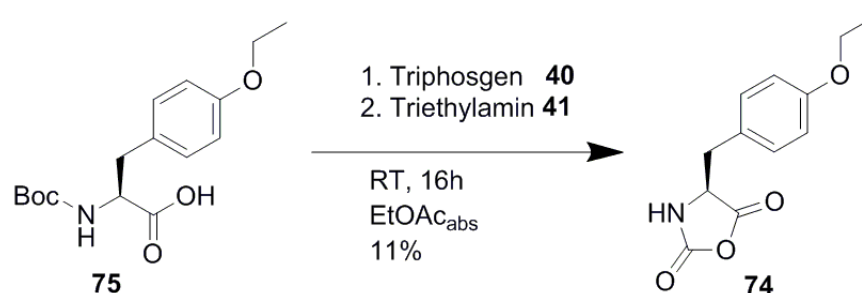
Daraufhin erfolgte die Veretherung der Phenolgruppe des *Boc*-Tyrosins **76** (vgl. Schema 4-9) in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[215] Als Seitenkette wurde eine Ethylgruppe gewählt. Die Struktur des Tyrosinderivates **73** ähnelt somit der des PBLGs **2**, das sich als Alignmentmedium zur Messung residueller dipolarer Kopplungen etabliert hat. Das Produkt konnte in guter Ausbeute erhalten werden. Durch Suspendieren in *n*-Hexan konnten Reste des Di-*t*-butylcarbonats **67** aus der Vorstufe und andere Verunreinigungen entfernt werden, sodass das Produkt **75** als weißer Feststoff erhalten wurde.



Schema 4-9: Veretherung der phenolischen Hydroxygruppe des *Boc*-geschützten Tyrosins **76**.

Das *Boc*-geschützte Aminosäurederivat **75** wurde daraufhin analog der LEUCHS-Methode unter Schlenkbedingungen mit Triphosgen **40** zum NCA **74** umgesetzt (vgl. Schema 4-10). Dazu wurde in Anlehnung an eine Vorschrift zur Synthese eines derivatisierten Lysin-NCAs gearbeitet.^[216] Dabei diente Triphosgen **40** als Cyclisierungsreagenz und Triethylamin **41** als HCl-Fänger. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Triethylammoniumsalz **69** abfiltriert. Im nächsten Schritt wurde die Reaktionslösung bei 0°C zunächst mit eiskaltem Wasser und im Anschluss mit verdünnter NaHCO₃-Lösung zur Beseitigung von Aminosäuresalzen, Triethylammoniumresten **69** und Triphosgenüberschüssen **40** extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und

das NCA **74** in Form eines gelben Wachses erhalten. Entsprechend der Vorschrift wurde das Rohprodukt in einer minimalen Menge THF_{abs} gelöst und bei -20°C in einen Überschuss *n*-Hexan gefällt. Dadurch konnte jedoch keine Kristallisation des NCAs **74** initiiert werden. Das NCA **74** ölte an der Glaswandung aus. Durch Dekantieren und mehrere Fällungsversuche in *n*-Hexan konnte das NCA schließlich in Form eines weißen Feststoffs erhalten werden. Dieser wurde in THF_{abs} gelöst und mit *n*-Hexan überschichtet, sodass eine langsame diffusionskontrollierte Kristallisation an der Grenzschicht initiiert wurde. Auf diese Weise konnte das NCA **74** in Form farbloser nadelförmiger Kristalle erhalten werden. Das ¹H-NMR des zur Polymerisation eingesetzten NCAs **74** ist in Abbildung 4-3 gezeigt.



Schema 4-10: Synthese des NCAs **74** nach der LEUCHS-Methode ausgehend von dem *Boc*-geschützten Aminosäurederivat **75**.

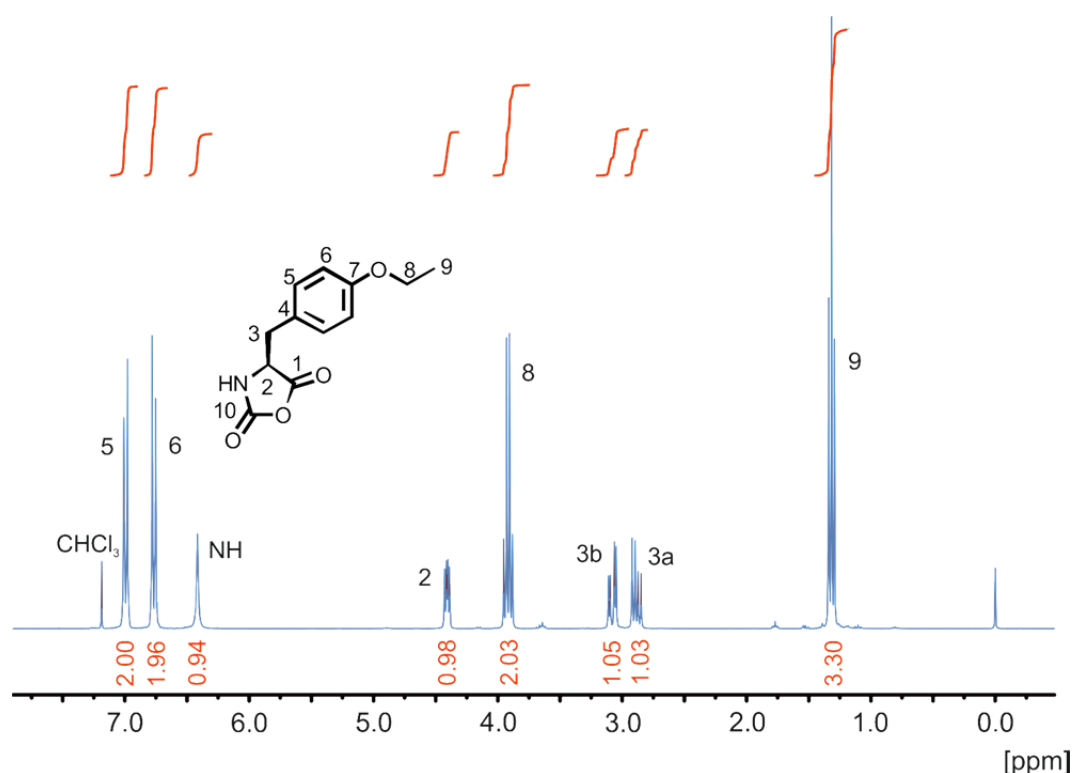
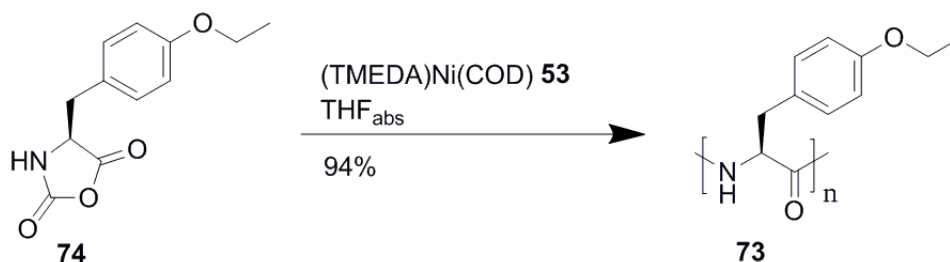


Abbildung 4-3: ¹H-NMR-Spektrum des gereinigten *O*-Ethyltyrosin-NCAs **74**.

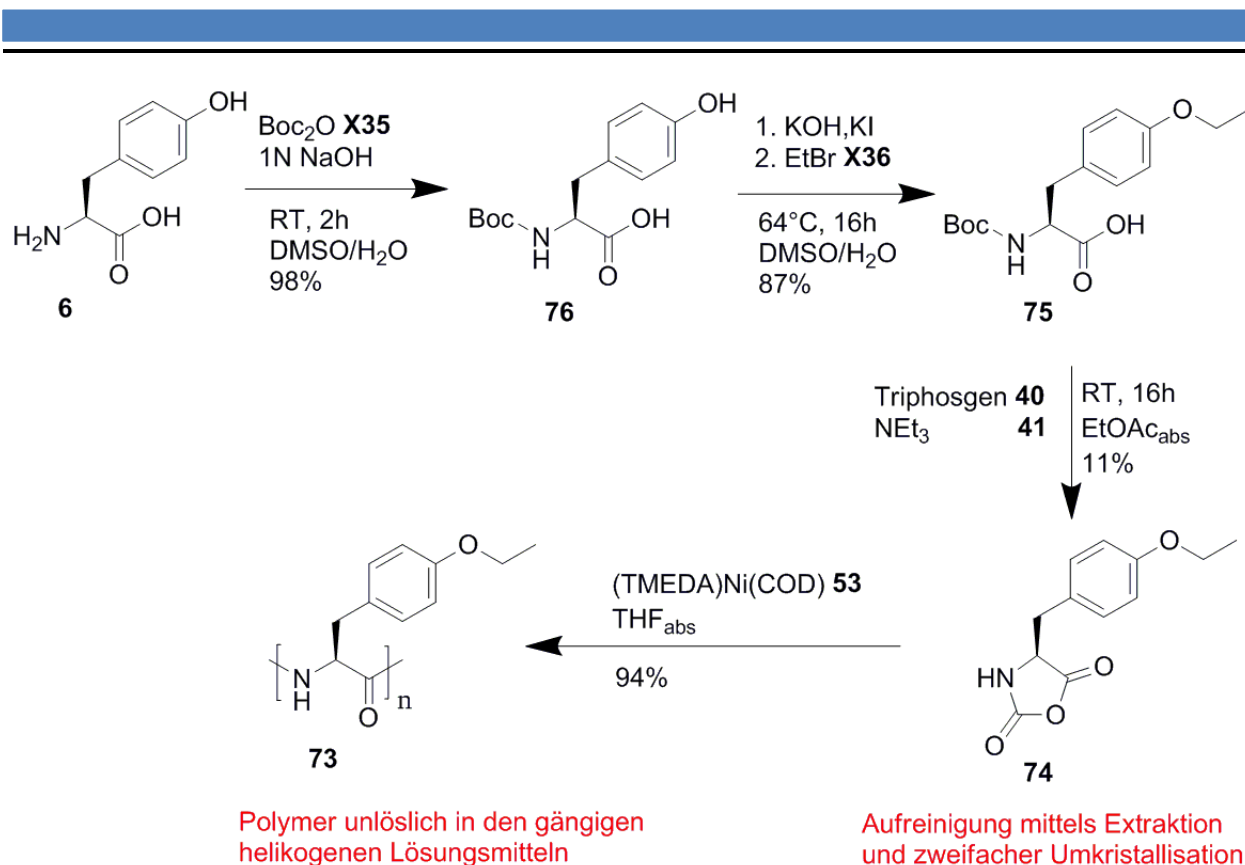
Das kristalline *O*-Ethoxy-Tyrosin-NCA **74** wurde im Anschluss mittels Ni-Katalyse in THF_{abs} (bzw. DCM_{abs}) polymerisiert (vgl. Schema 4-11). Im Verlauf der Polymerisation war im Fall von THF ein starker Viskositätsanstieg der Reaktionslösung zu beobachten. Zudem fiel das Polymer **73** mit der Zeit aus der Lösung aus. In DCM war der Viskositätsanstieg hingegen deutlich geringer. Das Polymer **73** wurde nach der Polymerisation in HCl-haltiger Methanol-Lösung gefällt und konnte in guten Ausbeuten erhalten werden.



Schema 4-11: Polymerisation des NCAs **74** zum Polytyrosin **73**.

Es wurde ein Polymer erhalten, das jedoch eine geringe Lösungsmittelkompatibilität aufweist und nahezu unlöslich in einer Vielzahl organischer Lösungsmittel (wie DMSO, CHCl₃, DCM, DMF und Benzol) ist. Daher konnte nahezu keine Charakterisierung der erhaltenen Polymere durchgeführt werden. Zur Aufnahme von NMR-Spektren wurde das Polymer **73** durch Zugabe von TFA in Lösung gebracht. Das TFA bewirkt jedoch eine Zerstörung der Sekundärstruktur. Daher werden in den ¹H-NMR-Spektren für Polymere untypisch scharfe Signale erhalten. Für das α-Proton wird eine relativ hohe chemische Verschiebung von 4.6 ppm beobachtet, die für α-Protonen in der knäuelartigen Konformation charakteristisch ist.^[217-218] Die Ausbeuten und Reaktionsbedingungen aller Syntheseschritte ist in Schema 4-12 zusammengefasst.

Im Rahmen erster Versuche zur Synthese des Polytyrosinderivates **73** konnte ein Syntheseweg erarbeitet werden der die Darstellung reinen, kristallinen NCAs **74** ermöglicht. Das durch Polymerisation dieses NCAs erhaltene Polymer **73** ist nur unter Zugabe von TFA in organischen Lösungsmitteln löslich. Da die Zugabe von TFA mit einem Verlust der Sekundärstruktur einhergeht und das Homopolypeptid somit sein stäbchenartiges starres Verhalten verliert, das Grundvoraussetzung für die Ausbildung flüssigkristalliner Phasen ist, ist das Polymer **73** nicht für den Einsatz als Alignmentmedium für die NMR-Spektroskopie geeignet. Eventuell ist das Ausfallen des Polymers auf als β-Faltblatt vorliegende Oligomere zurückzuführen. Diese sind bekannt dafür eine geringe Löslichkeit aufzuweisen und für α-helikale Polymere ist bekannt, dass diese im Verlauf der Polymerisation zunächst als β-Faltblatt vorliegen und mit wachsender Kette in die α-helikale Form übergehen (vgl. hierzu auch Kapitel 2.3.2).



Schema 4-12: Schema zur Synthese des Polytyrosinderivates **73**.

Auch hier sollte mittels IR-Spektroskopie Aufschluss über die Sekundärstruktur des Polymers **73** erhalten werden. In Abbildung 4-4 ist das FTIR-Spektrum des polymorphen Polymers **73** gezeigt. Im Vergleich zu dem Polyhydroxyprolin **61** werden hier ausgeprägte charakteristische Banden für die NH-Streckschwingung (Amid A und Amid B) beobachtet. Für die vorliegende Sekundärstruktur des vorliegenden Polymers ist hingegen die Betrachtung der Amid I und Amid II-Schwingung interessant. Diese liegen bei 1658 und 1537 cm^{-1} und sind mit denen eines knäuelartig vorliegenden Polypeptids vergleichbar (1656 und 1535 cm^{-1}).^[219] Allerdings sind die Unterschiede zu den für α -helikale Strukturen charakteristischen Banden minimal (Amid I: 1650 und Amid II: 1516 cm^{-1}).^[219] Für diese wird zusätzlich eine Bande bei 1520 cm^{-1} beobachtet,^[127] welche nicht direkt im Spektrum des Polytyrosins **73** zu erkennen ist. Allein auf Basis des IR-Spektrums ist somit keine eindeutige Aussage zur Sekundärstruktur möglich. Zudem muss die vorliegende Sekundärstruktur im Festkörper nicht zwingend mit der in Lösung übereinstimmen.

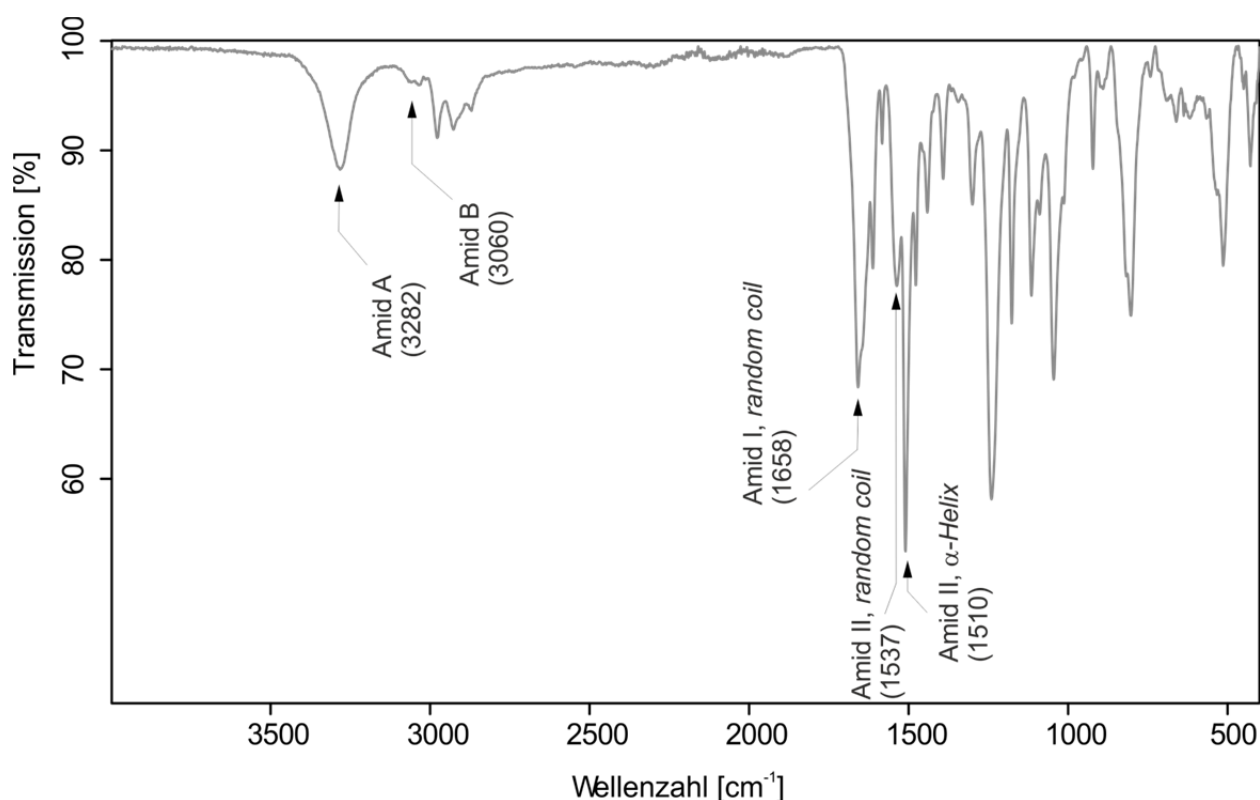


Abbildung 4-4: IR-Spektrum des polymorphen Polytyrosinderivats **73** (FTIR-Spektrum mit ATR Aufnahmetechnik).

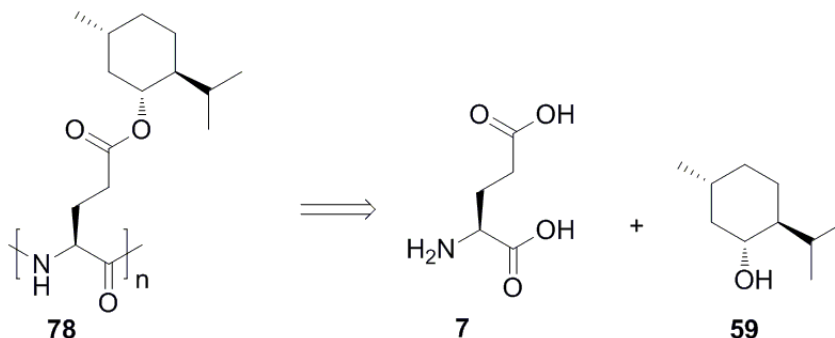
Vermutlich ist durch die Implementierung einer längeren Alkylseitenkette eine bessere Löslichkeit der Polytyrosine **60** zu erzielen. Dies könnte jedoch ebenso mit einer geringeren Kristallisationstendenz der entsprechenden NCAs einhergehen, sodass die Aufreinigung dieser wiederum erschwert wäre. Die Wahl einer geeigneten Seitenkette stellt somit einen Kompromiss zwischen der Kristallisierbarkeit des NCAs, die maßgeblich von der Schmelztemperatur der Verbindung abhängt, und der Löslichkeit des resultierenden Polymers dar.

Für beide bisher beschriebenen Homopolypeptidklassen wurden Löslichkeitsprobleme der Homopolypeptidderivate **61** und **73** in organischen Lösungsmitteln beobachtet. Dementsprechend wird im nächsten Kapitel die Synthese eines Polyglutamats **4** beschrieben. Polyglutamate **4** zeichnen sich aufgrund ihrer Polarität im Vergleich zu anderen Homopolypeptiden **1** durch ihre gute Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln aus.^[124] Zudem sind die Orientierungseigenschaften der Polyglutamate PELG **3** und PBLG **2** in der RDC-Analytik bereits untersucht worden und besonders PBLG **2** hat sich zur Messung von RDCs etabliert.^[107,220] Im Folgenden ist die Synthese eines neuartigen Polyglutamats **4** beschrieben.

4.3. Synthese von Polyglutaminsäurederivaten mit chiraler Seitenkette

Es ist bekannt, dass Polyglutamate **4** gut in organischen Lösungsmitteln löslich sind, eine stäbchenartige Form und hohe Rigidität aufweisen und in der Lage zur Ausbildung flüssigkristalliner Phasen sind. Somit erfüllen sie eine Vielzahl der Kriterien für die Anwendung als schwach orientierende Alignmentmedien für die NMR-Spektroskopie. Nach wie vor steht die Etablierung neuer Alignmentmedien, die eine andere Orientierung desselben Analyten induzieren, im Interesse der Forschung. Zudem erfordert die enantiodifferenzierende Wirkung der Polyglutamate **4** eine genauere Betrachtung. Durch die Implementierung einer chiralen Seitenkette sollen strukturelle Einflüsse dieser und die der helikalen Überstruktur eines Polyglutamates **4** auf den enantiodifferenzierenden Orientierungsprozess bestimmt werden.

Ein literaturbekanntes Polyglutamat **4** mit einer chiralen Seitenkette, das eine solche Betrachtung ermöglichen würde, ist das Poly- γ -(menthyl)-L-glutamat **78**.^[221] Dieses Polymer ist aus den beiden Naturstoffen L-Menthol **59** und L-Glutaminsäure **7** aufgebaut (vgl. Schema 4-13).



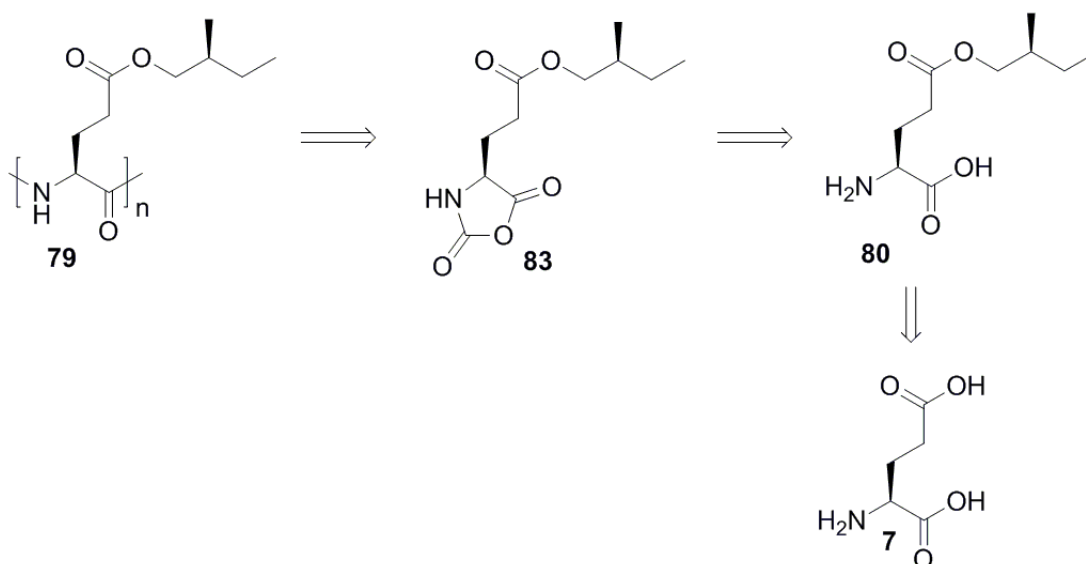
Schema 4-13: Retrosynthetische Betrachtung von Poly- γ -(menthyl)glutamat **78**.

Die Synthese dieses Polyglutamats **78** wurde im Rahmen einer von mir betreuten Diplomarbeit von HEIMROTH bearbeitet.^[222] Dazu wurden zunächst Versuche zur Synthese des entsprechenden γ -Glutaminsäureesters durchgeführt. Hierbei ergab sich neben der allgemeinen Herausforderung eine regio- und stereoselektive γ -Veresterung der Glutaminsäure **7** durchzuführen, die Problematik, dass das L-Menthol **59** aufgrund sterischer Hinderung nur eine begrenzte Reaktivität aufweist. Erste Versuche zur NCA-Synthese zeigten, dass das NCA nur eine geringe Tendenz zur Kristallisation aufweist.^[222] Für nähere Details sei an dieser Stelle auf die Arbeit verwiesen.^[222]

Synthese von Poly- γ -(2-methylbutyl)-glutamat

Da sich die Synthese des Poly(menthylglutamats) **78** als schwierig herausgestellt hat, wurde ein weiteres Polyglutamat **79** mit chiraler Seitenkette in Betracht gezogen. Zu der Synthese von Poly-(2-methylbutyl)-L-glutamat **79** wurden im Rahmen der Dissertation von MONTAG bereits Vorversuche gemacht. Die retrosynthetische Betrachtung dieses Polymers und der notwendigen Zwischenstufen ist in Schema 4-14 gegeben.^[87] Hier ist das stereogene Zentrum nicht direkt neben der funktionellen Gruppe, sodass keine Racemisierung des Zentrums im Verlauf der Synthese auftreten kann.

Vorversuche zeigten, dass der entsprechende Glutaminsäureester **80** einfach über die von ALBERT beschriebene Veresterung mit HBF_4 ^[223] zugänglich ist. Somit stehen größere Mengen des Esters **80** zur Verfügung um die NCA-Synthese und vor allem die Aufreinigung des NCAs **83** zu optimieren. Es stellte sich jedoch bereits heraus, dass die Kristallisationstendenz der Alkylglutamat-NCAs **83** eher gering ist, sodass eine Aufreinigung mittels Umkristallisation schwierig war und teilweise nur ölige Produkte, die noch Verunreinigungen enthalten, isoliert wurden. Durch Polymerisation des entsprechenden D-NCA-Derivates **84** mit Triethylamin **41** konnte jedoch bereits ein Polymer **85** erhalten werden, das gelöst in deuteriertem Chloroform lyotrop flüssigkristallines Verhalten zeigte.^[87]



Schema 4-14: Retrosynthetische Betrachtung von Poly- γ -(2-methylbutyl)-L-glutamat **79** (PSMBLG).

Die kritische Konzentration des erhaltenen Polymers **85** war jedoch für die Verwendung als Alignmentmedium mit schwach orientierenden Eigenschaften zu hoch. Es konnte keine vollständig anisotrope Probe erhalten werden, was vermutlich auf eine zu geringe Kettenlänge zurückzuführen ist.^[87]

Es ist daher notwendig, den Syntheseweg zu den Polyglutamaten PSMBLG **79** und des entsprechenden D-Glutaminsäure basierten Polymers PSMBDG **85** zu optimieren. Speziell die Aufreinigung der NCAs **83** und **84** muss verbessert werden, um eine kontrolliertere Polymerisation und somit langkettige Polymere **79** und **85**, die sich zur Anwendung als flüssigkristalline Orientierungsmedien in der NMR-Spektroskopie eignen, zu erhalten.

Um Einflüsse der chiralen Seitenkette zu verstehen, steht die Synthese drei verschiedener Polyglutamatderivate **79**, **85** und **86** (vgl. Abbildung 4-5) und deren Charakterisierung im Interesse.

Die Synthese des entsprechenden L- und D-Glutaminsäure-basierten Polymers **79** und **85** führt zu der links- und rechtsgängigen helikalen Überstruktur (vgl. Kapitel 4.3, Charakterisierung von Poly- γ -(2-methylbutyl)glutamat). Beide Polyglutamate sind mit dem gleichen S-konfigurierten Alkohol **82** verestert (vgl. Abbildung 4-5). Durch die Verwendung des racemischen Alkohols *rac*-**85** als Seitenkette in Polymer **86**, soll der Einfluss der helikalen Seitenkette auf die Helizität und die enantiodifferenzierende Wirkung der Seitenkette untersucht werden. Im Folgenden werden das Poly- γ -(S)-(2-methylbutyl)-L-glutamat **79** als PSMBLG und das Poly- γ -(S)-(2-methylbutyl)-D-glutamat **85** als PSMBDG bezeichnet.

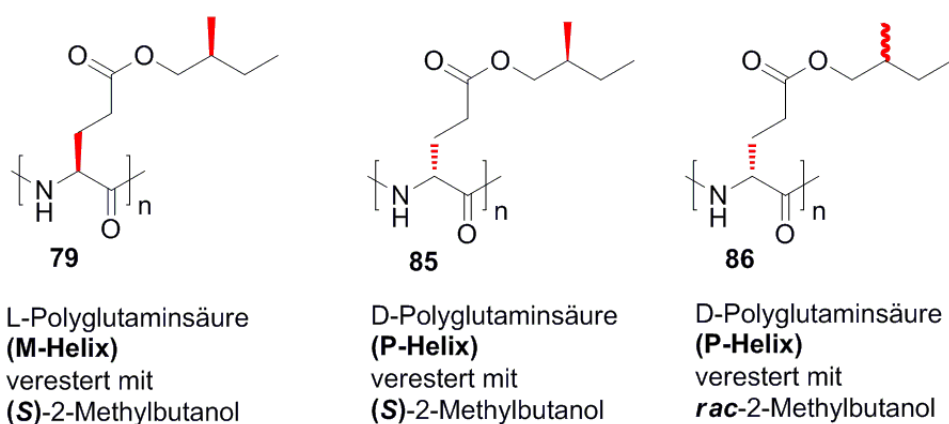
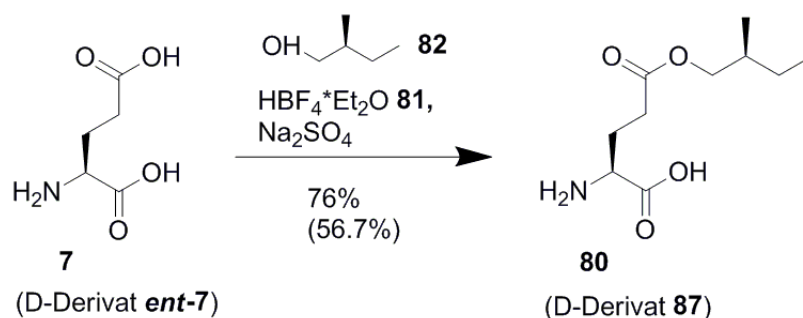


Abbildung 4-5: Strukturen der drei verschiedenen hergestellten Polyglutaminsäurederivate **79**, **85** und **86**.

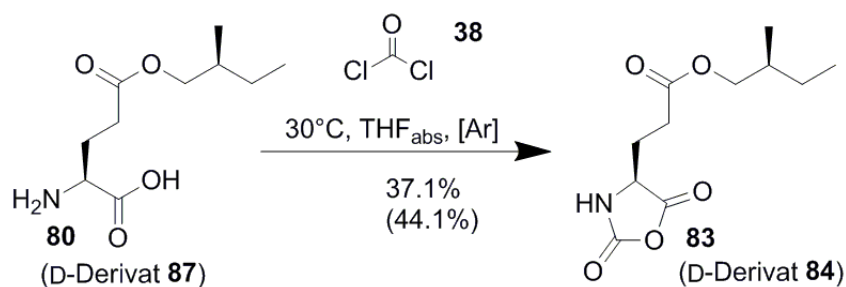
Die erste Stufe in der Synthese der gewünschten Polyglutamate ist die regioselektive Veresterung der Glutaminsäure **7** (bzw. *ent*-**7**) in γ -Position. Diese wurde entsprechend der von ALBERT ET AL. beschriebenen Methode durchgeführt (vgl. Schema 4-15).^[223] Die Verwendung von Tetrafluoroborsäure **81** aktiviert zum einen die Carboxylgruppe für die Veresterung, zum anderen werden die funktionellen Gruppen in α -Position komplexiert, sodass Nebenreaktionen verhindert werden. Diese Methode erlaubt die Synthese verschiedener γ -Glutaminsäure- und β -Asparaginsäureester und konnte auch für die Synthese der gewünschten, erstmalig

synthetisierten Glutamate **80**, **87** und **88** angewandt werden. Durch Umkristallisation konnten alle drei Ester **80**, **87** und **88** in guter Reinheit und mit akzeptabler Ausbeute erhalten werden.



Schema 4-15: Regioselektive Veresterung von L-Glutaminsäure **7** mit dem chiralen Alkohol **82** zu Glutamat **80**. Die Bezeichnungen und die Ausbeute für das entsprechende D-Glutaminsäurederivat **84** sind in Klammern angegeben.

Die NCA-Synthese wurde in Anlehnung an GOODMAN unter SCHLENK-Bedingungen durchgeführt (vgl. Schema 4-16).^[168] Dazu wurden die Ester **80**, **87** und **88** in THF_{abs} suspendiert und mit einer Maßlösung von Phosgen **38** in Toluol versetzt. Auf diese Weise kann das Arbeiten mit gasförmigem Phosgen **38** umgangen werden. Bei einer leicht erhöhten Temperatur (30°C) ist eine Aufklärung der Suspension, die mit der Reaktion des in THF unlöslichen Aminosäurederivates **7** zum NCA **83** einhergeht, zu beobachten.



Schema 4-16: Synthese des NCAs **83** durch Reaktion des Glutamats **80** mit Phosgenlösung **38**. Die Ausbeute für das entsprechende D-Glutaminsäurederivat **84** ist in Klammern angegeben.

Nach Beenden der Reaktion wurden das Lösungsmittel und überschüssiges Phosgen **38** entfernt. Das gelbliche Rohprodukt wurde in wenig THF gelöst und zur Auskristallisation in einen Überschuss *n*-Hexan getropft. Die Auskristallisation der NCAs war auch bei niedrigen Temperaturen (-20°C) gehindert. Beim Versuch diese zu kristallisieren, wurden für das L-Derivat **83** nur sehr geringe Ausbeuten erzielt, während für das D-Derivat **84** gar keine Kristallisation des Rohproduktes initiiert werden konnte. Zudem wurde während der Filtration

des auskristallisierten L-Glutamat-NCAs **83** ein teilweises Schmelzen während der Filtration unter inerten Bedingungen beobachtet.

Daher musste ein alternativer Aufreinigungsweg ausgearbeitet werden. Es ist bekannt, dass Glutaminsäure-NCAs mit einer Alkylseitenkette relativ geringe Schmelzpunkte aufweisen und daher oftmals nicht ausreichend durch Umkristallisationsmethoden aufgereinigt werden können.^[172] Als Alternative wird von POCHÉ ET AL. daher die Extraktion der Reaktionslösung mit Wasser bei niedrigen Temperaturen vorgeschlagen.^[172] Letztendlich konnte die Aufreinigung der NCAs **83**, **84** und **89** in zwei Schritten realisiert werden: Zunächst wurde im Vakuum das Lösungsmittel entfernt und das als Öl erhaltene Rohprodukt in Ethylacetat gelöst, mit einem Eisbad gekühlt und mehrfach mit eiskaltem VE-Wasser extrahiert, bis der pH-Wert der wässrigen Phase nahezu neutral ist. Im Anschluss wird die organische Phase sorgfältig über MgSO₄ getrocknet, da NCAs bei Raumtemperatur wassersensitiv sind und dementsprechend normalerweise unter Inertbedingungen gehandhabt werden. Nach der Filtration des Trockenmittels wird die Lösung wieder in einen Schlenkkolben überführt und unter Inertbedingungen gehalten. Diese Aufreinigungsmethode wurde explizit für aliphatische Glutaminsäure-NCAs, die einen geringen Schmelzpunkt (kleiner 50°C) und daher ein gehindertes Kristallisationsverhalten aufweisen bzw. bei Raumtemperatur als Öle vorliegen, entwickelt.^[172] Für Glutaminsäure-NCAs mit langkettigen Alkylseitenketten sinkt die Löslichkeit restlicher Aminosäuresalze des Edukts in der wässrigen Phase und ihr tensidartiger Charakter führt zur Ausbildung von Emulsionen, die eine schnelle Abtrennung der wässrigen Phase erschweren bzw. verhindern.^[172] Für Glutaminsäurederivate mit kürzeren Seitenketten hat die Methode sich jedoch als nützlich zur Abtrennung von in der Reaktionslösung gelöstem HCl, restlichen Aminosäurederivaten sowie Nebenprodukten wie etwa Isocyanaten erwiesen.^[172]

Da die NCAs **83**, **84** und **89** auch nach der Extraktion mit Wasser noch in Form eines Öls vorliegen, wurde zur weiteren Aufreinigung eine säulenchromatographische Aufreinigung über Kieselgel unter inerten Bedingungen durchgeführt. In Anlehnung an DEMING ET AL. wurde das Kieselgel dazu zunächst im Vakuum bei hohen Temperaturen getrocknet und das NCA mit einer Mischung aus *n*-Hexan_{abs} und Ethylacetat_{abs} (1:1) als Eluent unter inerten Bedingungen chromatographiert (vgl. Kapitel 6.4.2; Versuchsaufbau in Abbildung 6-1).^[173] Es konnte dabei keine Zersetzung des NCAs festgestellt werden. Das NCA-charakteristische Signal der Carbonylgruppe (C11) bei 152 ppm im ¹³C-NMR wird auch nach der Chromatographie noch beobachtet (vgl. Abbildung 4-7). Aufgrund der unterschiedlichen Polarität der NCAs im Vergleich zu den potentiellen Nebenprodukten, konnten die NCAs **83**, **84** und **89** erfolgreich auf diese Weise aufgereinigt und in Form eines farblosen Pulvers erhalten werden. Im ¹H-NMR Spektrum konnten nach dieser zweistufigen Aufreinigung keine Verunreinigungen mehr erkannt werden (vgl. Abbildung 4-6). Ein weiterer Vorteil dieser Aufreinigungsmethode ist, dass das

unterschiedliche Kristallisationsverhalten der diastereomeren L- und D-Glutaminsäure basierten NCAs die Aufreinigung nicht einschränkt und somit alle gewünschten NCA-Verbindungen **83**, **84** und **89** in reiner Form erhalten wurden. Entfernen des Lösungsmittels nach der chromatographischen Aufreinigung führte zu farblosen kristallinen NCAs.

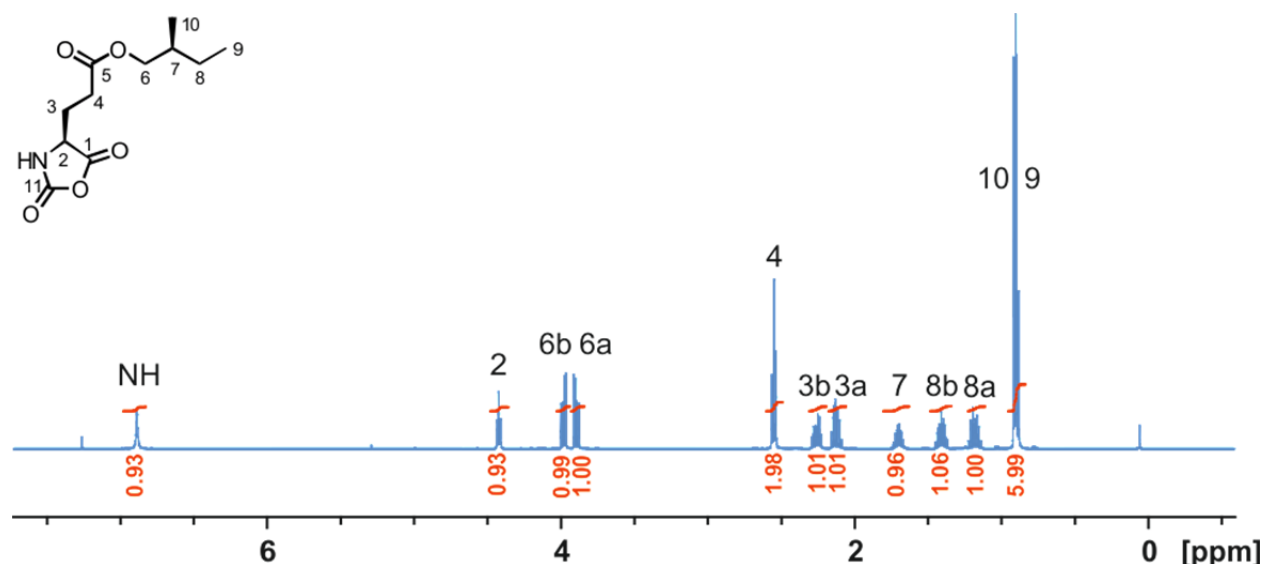


Abbildung 4-6: ^1H -NMR-Spektrum des aufgereinigten NCAs **83** in CDCl_3 (500 MHz, 300 K).

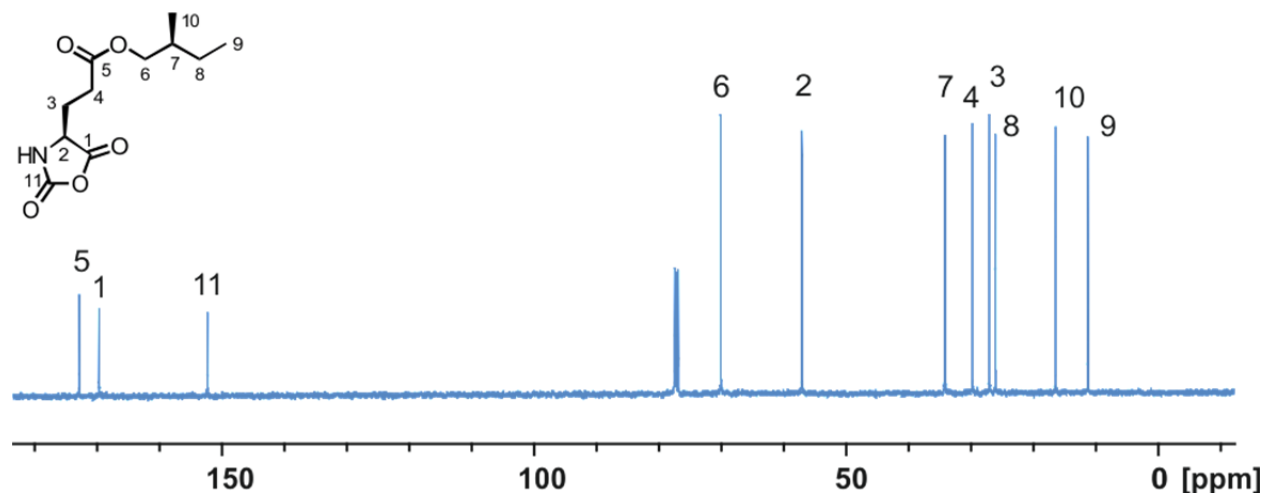
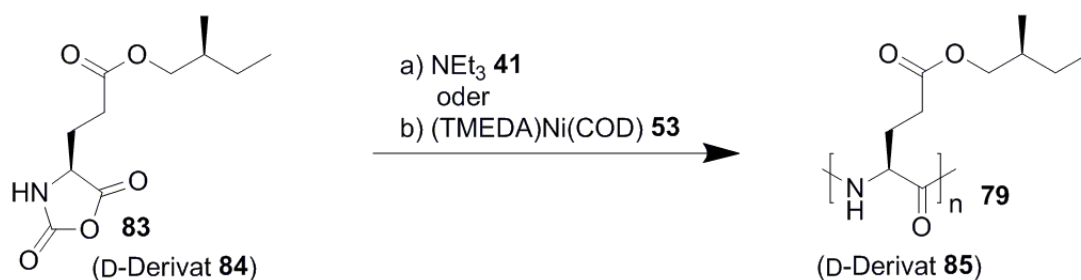


Abbildung 4-7: ^{13}C -NMR-Spektrum des aufgereinigten NCAs **83** in CDCl_3 (125 MHz, 300 K).

Zur Polymerisation der so erhaltenen NCAs wurden sowohl die Polymerisation mittels Triethylamin **41** als auch die Nickel-initiierte Polymerisation nach DEMING^[183] eingesetzt (vgl. Schema 4-17). Auf die mit Triethylamin **41** initiierte Polymerisation, die im Allgemeinen zwar zu langkettigen Polymeren, jedoch aufgrund des unkontrollierten Polymerisationsverlaufs zu breiten Molekulargewichtsverteilungen führt, wurde zurückgegriffen, da die Reinheit der wie beschrieben aufgereinigten NCAs gegebenenfalls nicht mit der durch mehrfache

Umkristallisation erzielbaren vergleichbar ist. Während Verunreinigungen bei der Amin-initiierten Polymerisation zu Nebenreaktionen führen, sind die Ni-Komplexe deutlich empfindlicher gegen Verunreinigungen, sodass von einer Zersetzung dieser auszugehen ist. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass die Nickelinitiatorlösungen auch ohne die Zugabe von potentiell verunreinigtem NCA teilweise nicht über den für die Polymerisation notwendigen Zeitraum stabil waren und eine Zersetzung des Nickelkomplexes **53**, erkennbar an einer Verfärbung der Initiatorlösung (von einer zunächst gelben zu einer braunen Lösung), beobachtet wurde. Eine Übersicht aller Versuche zur Darstellung des Ni-Komplexes **53** ist im experimentellen Teil (in Tabelle 6-6) gegeben. Die Versuche zeigten, dass die Nickelkomplexe **53** sehr empfindlich gegenüber Verunreinigungen in den verwendeten Lösungsmitteln, sowie gegenüber dem zur Aktivierung eingesetzten TMEDAs **90** und der Glovebox-Atmosphäre sind. Dementsprechend wurden alle Lösungsmittel mehrfach vor dem Einsatz durch *freeze-pump-thaw*-Zyklen entgast. Auch für die Aufreinigung des TMEDAs **90** musste eine alternative aufwendigere Methode verwendet werden. Im Rahmen der Versuche von MONTAG wurden Lösungsmittel der Firma Acros aus Septenflaschen ohne weitere Aufreinigung für die Polymerisationen eingesetzt.^[87] In den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuchen hat sich gezeigt, dass die Reinheit der Lösungsmittel aus diesen Septenflaschen ohne weitere Aufreinigung nicht ausreichend ist. Für Dichlormethan wurde eine direkte Zersetzung des Ni-Katalysators beobachtet und auch im Fall von THF wurde, wenn keine weitere Aufreinigung durchgeführt wurde, eine Zersetzung des Katalysators nach wenigen Stunden oder Tagen beobachtet. Dementsprechend wurde das THF direkt vor dem Einsatz zur Polymerisation zur Trocknung über Natrium destilliert, zusätzlich entgast und die Ni-medierte parallel zur Amin-initiierten Polymerisation durchgeführt.



Schema 4-17: Polymerisation des NCAs **83** bzw. **84** zum Polymer PSMBLG **79** bzw. PSMBDG **85** durch a) Amin-Initiierung oder b) Ni-Katalyse.

Eine Übersicht der Polymerisationsversuche mit dem Ni-Initiator ist in Tabelle 4-2 gegeben. Trotz dem höheren Aufreinigungsaufwand der zur Polymerisation eingesetzten Chemikalien konnten

keine verlässlichen und reproduzierbaren Ni-initiierte Polymerisationen durchgeführt werden, sodass letztendlich mittels Triethylamin **41**-Initiierung längere Polymerketten erzielt wurden. Eine Übersicht der Amin-initiierten Polymerisationen ist in Tabelle 4-3 gegeben. Bei den Triethylamin **41**-initiierten Polymerisationen war der Erfolg der Polymerisation direkt von der Reinheit des eingesetzten NCAs abhängig und im Falle reinen NCAs konnten somit Polymere erhalten werden, die lyotrop flüssigkristallines Verhalten im Bereich der gewünschten Konzentration aufwiesen.

Tabelle 4-2: Übersicht der Experimente zur Polymerisation mit Ni-Komplex **53**.

Experiment- nummer	Lösungs- mittel	Initiator	[I]/[M]	Ausbeute [%]	Anmerkung	
PSMBLG 79	SH03-21	DCM _{abs}	SH03-20 ^[a]	1/100	64.2	Katalysator schwarz
	SH03-22	THF _{abs}	SH03-20	1/100	61.4	Katalysator schwarz
	SH03-32	THF _{extra-abs}	SH03-31	1/50	-	Kein Polymer erhalten
	SH03-35	THF _{abs}	SH03-34	1/100	12.0	Grünliche Verfärbung der Reaktionslösung.
	SH03-37	THF _{abs}	SH03-36	1/100	61.0	Grünliche Reaktionslösung, sehr viskos, LLC-Phase erhalten
PSMBDG 85	SH03-16	DCM _{abs}	SH03-15	1/100	70.0	Grünliche Verfärbung der Reaktionslösung, viskos
	SH03-40	THF _{abs}	SH03-09	1/100	57.5	Grünliche Verfärbung der Reaktionslösung.
	SH03-45	THF _{abs}	-	1/50	46.2	Polymer fällt als fädiger Niederschlag
	SH03-49	THF _{abs}	SH03-48	1/50	Quant.	Polymer fällt als kurzfädiger Niederschlag, LLC-Phase erhalten
	SH03-50	THF _{abs}	SH03-48	1/100	88.4	Polymer fällt als kurzfädiger Niederschlag

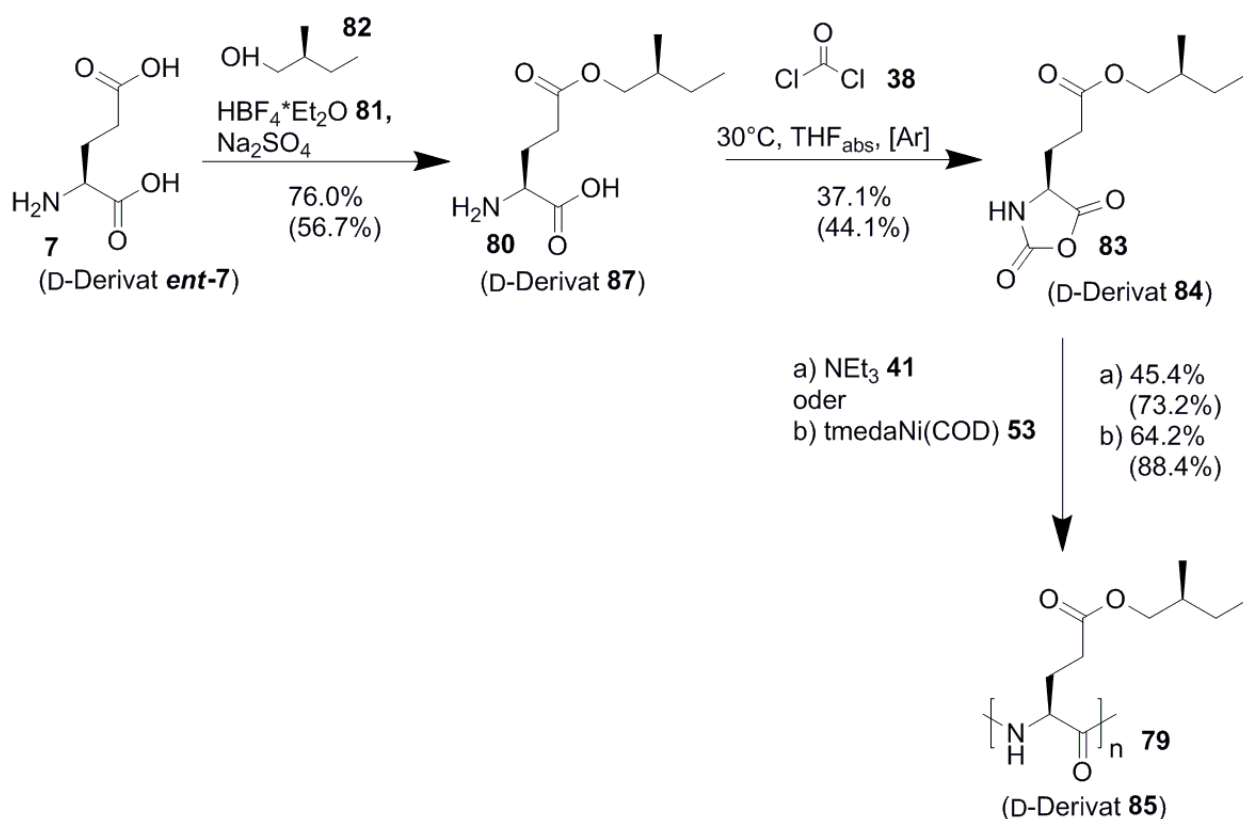
[a] Initiatorlösung in THF_{abs}.

Tabelle 4-3: Übersicht der Experimente zur Polymerisation mit Triethylamin **41**.

Experimentnummer	Lösungsmittel	Initiator	[I]/[M]	Ausbeute [%]	LLC-Phase? (12 wt.-%)	
PSMBLG 79	SH03-10	DCM _{abs}	TEA 41	1/100	30.0	ja
	SH03-29	THF _{extra,abs}	TEA 41	1/50	45.4	ja
PSMBDG 85	SH03-17	DCM _{abs}	TEA 41	1/100	11.9	Nein
	SH03-43	Dest. THF _{abs}	TEA 41	1/50	73.2	-
	SH03-46	Dest. THF _{abs}	TEA 41	1/50	48.7 ^[b]	ja

Neben den beiden beschriebenen Polymerisationsmethoden, wurde zudem getestet, ob mittels Durchleiten eines Argonstroms zur Entfernung des Kohlenstoffdioxids aus der Reaktionslösung lebende Polymerisationsbedingungen und ein schnellerer Polymerisationsverlauf realisiert werden können.^[177] Eine Verbesserung der Polymerisationsbedingungen auf diese Weise ist von ZOU ET AL.^[177] beschrieben. Analog dieser Vorschrift wurde aufgrund des hohen Siedepunkts und der damit verbundenen geringen Flüchtigkeit DMF_{abs} als Lösungsmittel gewählt. Als Initiatoren wurden sowohl Triethylamin **41** (zur basischen Initiierung) als auch *n*-Butylamin **72** (zur nucleophilen Initiierung) eingesetzt. Aufgrund der begrenzten Löslichkeit der Polymere in dem polaren Lösungsmittel DMF wurde im Verlauf der Polymerisation ein Ausfallen des Polymers aus der Lösung beobachtet. Mit dem Ausfallen wurde auch das Durchleiten des Argons erschwert, da sich die zum Durchleiten verwendete Kanüle zusetzte. Diese Methode scheint daher nur im Fall von in DMF löslichen Homopolypeptiden wie etwa im Fall von dem in der Publikation^[177] verwendeten PBLG **2** anwendbar zu sein.

Der für die Synthese der Polymere herangezogene Syntheseweg und die Ausbeuten der L- und D-Glutaminsäure basierten Zwischenstufen sind in Schema 4-18 zusammengefasst. Zusammenfassend ist hervorzuheben, dass eine Syntheseroute für die Poly-2-(methylbutyl)glutamate PSMBLG **79** und PSMBDG **85** etabliert werden konnte. Im Speziellen die Aufreinigung des NCAs erforderte einen größeren Aufwand und konnte letztendlich mittels Extraktion bei niedriger Temperatur (0°C) mit Wasser und anschließender Chromatographie über Kieselgel unter Schutzgas realisiert werden. Der Erfolg der Polymerisation hing maßgeblich von der Reinheit der NCAs ab. Für die Ni-initiierte Polymerisation wurde oftmals ein Zersetzen des Katalysators beobachtet. Die basische Initiierung mittels Triethylamin **41** führte jedoch zu den gewünschten Polymeren.



Schema 4-18: Die Synthese der Polyglutamate PSMBLG **79** (und PSMBDG **85**) erfolgt über die regioselektive Veresterung der Glutaminsäure **7** (**ent-7**) zum Glutamat **80** (**87**), das mittels Phosgen **38** in das entsprechende NCA **83** (**84**) überführt und entweder a) Amin-initiiert oder b) Ni-mediert polymerisiert wird. Die Molekülnummern und Ausbeuten der entsprechenden D-Derivate und die dazugehörigen Ausbeuten sind in Klammern angegeben.

Charakterisierung von Poly- γ -(2-methylbutyl)glutamat

Es konnten durch beide beschriebenen Polymerisationsmethoden Polymere erhalten werden, die im $^1\text{H-NMR}$ die polymertypischen verbreiteten Signale zeigten. Um Informationen zur Sekundärstruktur zu bekommen, wurden die Polymere mittels ATR-FTIR-Spektroskopie untersucht. Ein Vergleich der IR-Spektren der drei verschiedenen Polymere **79**, **85** und **86** ist in Abbildung 4-8 gezeigt. Aus dieser geht hervor, dass alle Polymere die gleiche Sekundärstruktur aufweisen und die für α -Helices charakteristische Amid I-Bande bei 1652 cm^{-1} und die Amid II-Bande bei 1546 cm^{-1} beobachtet werden.^[127] Es scheint, dass auch unter Verwendung des racemischen Alkohols **82** zur Veresterung der Glutaminsäure eine α -helikale Überstruktur vorliegt.

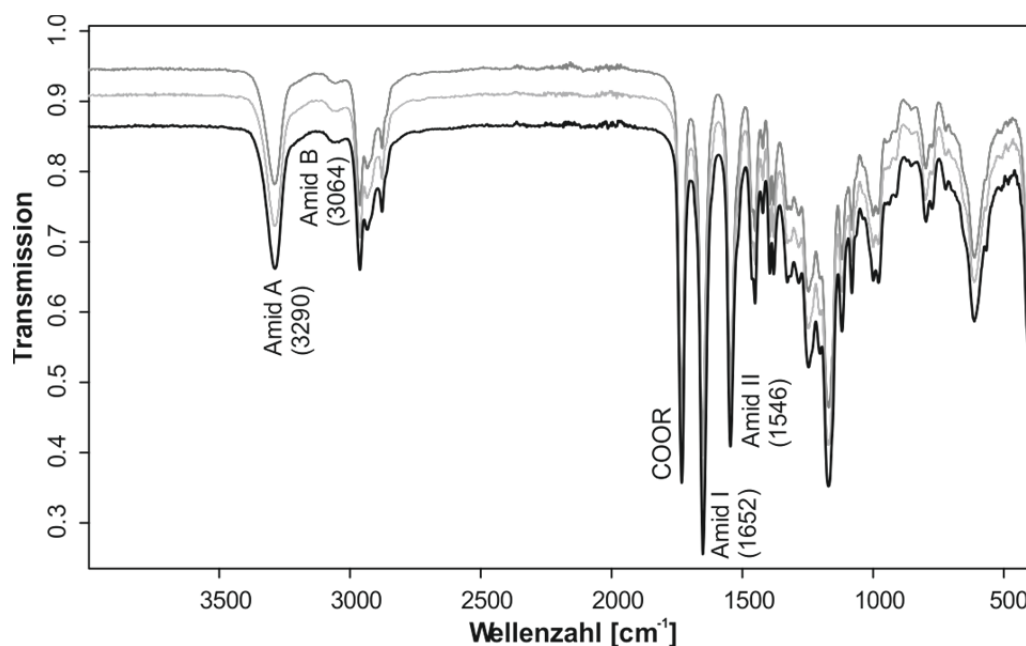


Abbildung 4-8: Vergleich der IR-Spektren (ATR-Technik des amorphen Feststoffs) der drei synthetisierten Polymere PSMBLG **79**, PSMBDG **85** und PradMBDG **86**.

Um diese Erkenntnis zu bestärken und potentielle Einflüsse der chiralen Seitenkette auf die Helixgängigkeit in Lösung auszuschließen, wurden alle drei Polymere CD-spektroskopisch untersucht (vgl. Abbildung 4-9). Als Lösungsmittel wurde THF verwendet, da dieses keinen *solvent-cutoff* in der zur Bestimmung der Sekundärstruktur interessanten Region (215-225 nm) zeigt. CD-spektroskopische Untersuchungen zur Sekundärstruktur von Poly(menthyl)glutamat **78** zeigte, dass die Gängigkeit der Polyaminosäure mit chiraler Seitenkette von der Konfiguration der Aminosäure dominiert wird.^[221] Für die hergestellten Polymere ist das gleiche Fazit zu ziehen: Die Polyglutamate basierend auf der D- und L-Aminosäure **79** und **85** zeigen gegenläufige CD-Spektren, die eine verschiedene Helixgängigkeit indizieren. Zudem verdeutlicht das CD-Spektrum des Polyglutamats **86** mit der „racemischen“ Seitenkette den Einfluss der chiralen Seitenkette auf das CD-Spektrum, der vernachlässigbar klein ist. An dieser Stelle soll jedoch erwähnt werden, dass durch die Umkristallisation des Esters **88** und ein eventuell unterschiedliches Polymerisationsverhalten der diastereomeren NCAs eine der diastereomeren Wiederholungseinheiten gegebenenfalls dominant vorliegen könnte. Wie zu erwarten, wird für PSMBLG **79** ein negativer Cotton-Effekt beobachtet (vgl. Abbildung 4-9a). Das Polymer liegt in Form einer rechtsgängigen Helix (P-Helix) vor. Dahingegen wird für PSMBDG **85** ein positiver Cotton-Effekt beobachtet, der eine linksgängige Helix (M-Helix) indiziert (vgl. Abbildung 4-9b).

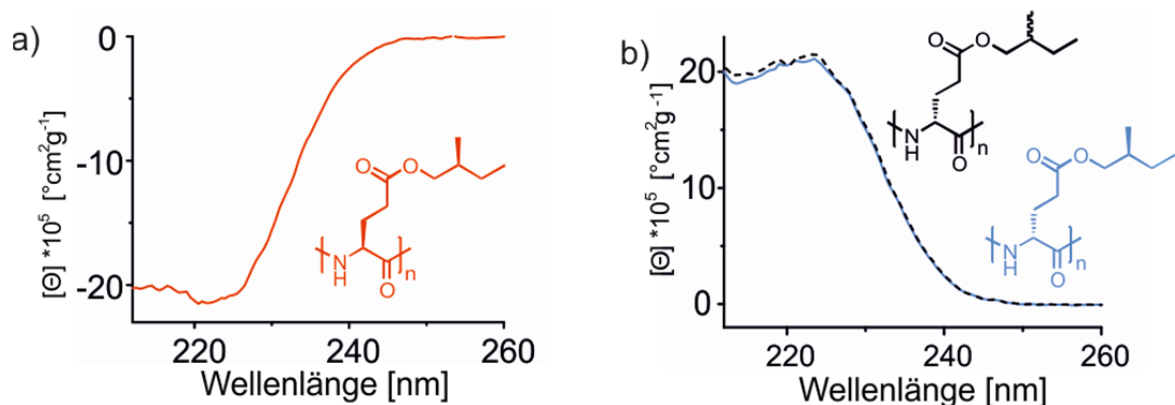


Abbildung 4-9: CD-Spektren (Spezifische Elliptizität) der drei charakterisierten Polyglutamate: a) Für PSMBLG **79** wird ein negativer Cotton-Effekt beobachtet; b) Das Spektrum von PSMBDG **85** (durchgängige Linie) zeigt hingegen einen positiven Cotton-Effekt. Die CD-Signatur des mit dem racemischen Alkohol seitenkettenmodifizierten Poly-D-glutamats **86** (gestrichelte Linie) stimmt nahezu mit dem des PSMBDGs **85** überein.

Zur weiteren Charakterisierung der Polymere wurden die Lösungsmittelkompatibilität und das Löslichkeitsverhalten untersucht. Die synthetisierten Polymere sind in einer Vielzahl organischer Lösungsmittel wie Toluol, Pyridin, Benzol, Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran und Trifluoroethanol löslich. Eine Übersicht der getesteten Lösungsmittel ist im experimentellen Teil in Tabelle 6-12 gegeben.

In dem zur GPC-Analytik von Polyglutamaten wie PBLG **2** standardmäßig verwendeten DMF sind die synthetisierten Polymere jedoch nahezu unlöslich, obwohl DMF dafür bekannt ist desaggregierend auf Homopolypeptide zu wirken. Mit THF als Laufmittel wurden Agglomeration und bimodale Verteilungen beobachtet. Zudem ist die UV-Absorption der Polyglutamate mit der aliphatischen Seitenkette zu gering, um eine verlässliche UV-Detektion für die GPC-Analyse zu ermöglichen. Auch die Detektion der Peaks mittels RI-Detektor ist aufgrund der geringen Sensitivität dieses Detektors erschwert, sodass mit der zur Verfügung stehenden GPC-Anlage keine verlässliche Charakterisierung der Molmassenverteilung durchgeführt werden konnte.

Da mittels GPC keine Analytik der Polymere durchgeführt werden konnte, wurden MALDI-TOF-Massenspektren der Polymere **79** und **85** aufgenommen. Jedoch konnten auch hier aufgrund geringer Signalintensitäten nicht immer auswertbare Spektren erhalten werden, obwohl alle Proben abgesehen von der Stereochemie die gleiche chemische Struktur und eingestellte Molekulargewichte der gleichen Größenordnung aufweisen. Um eine Idee von der Größenordnung der vorliegenden Ketten zu erhalten, sind beispielhaft Spektren einiger Polymere gezeigt (vgl. Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11). Als Matrix wurde in allen Fällen DCTB (*trans*-2-[3-(4-*tert*-Butylphenyl)-2-methyl-2-propenylidene]malononitril) eingesetzt.

Abbildung 4-10 zeigt die besten erhaltenen MALDI-Spektren zweier Polymere PSMBDG **85**, die unterschiedlich initiiert polymerisiert wurden. Dabei ist erkennbar, dass durch die Initiierung mit

n-Butylamin **72** unter Argondurchfluss die Polymerisation im Vergleich zur mit Triethylamin **41** initiierten deutlich kontrollierter verläuft. Das MALDI-Spektrum des mit Triethylamin **41** initiierten Polymers zeigt eine zweite Verteilung, die entweder auf Fragmentierungsreaktionen (z.B. einer Abspaltung der Seitenkette) oder auf andere Endgruppen zurückzuführen sind.

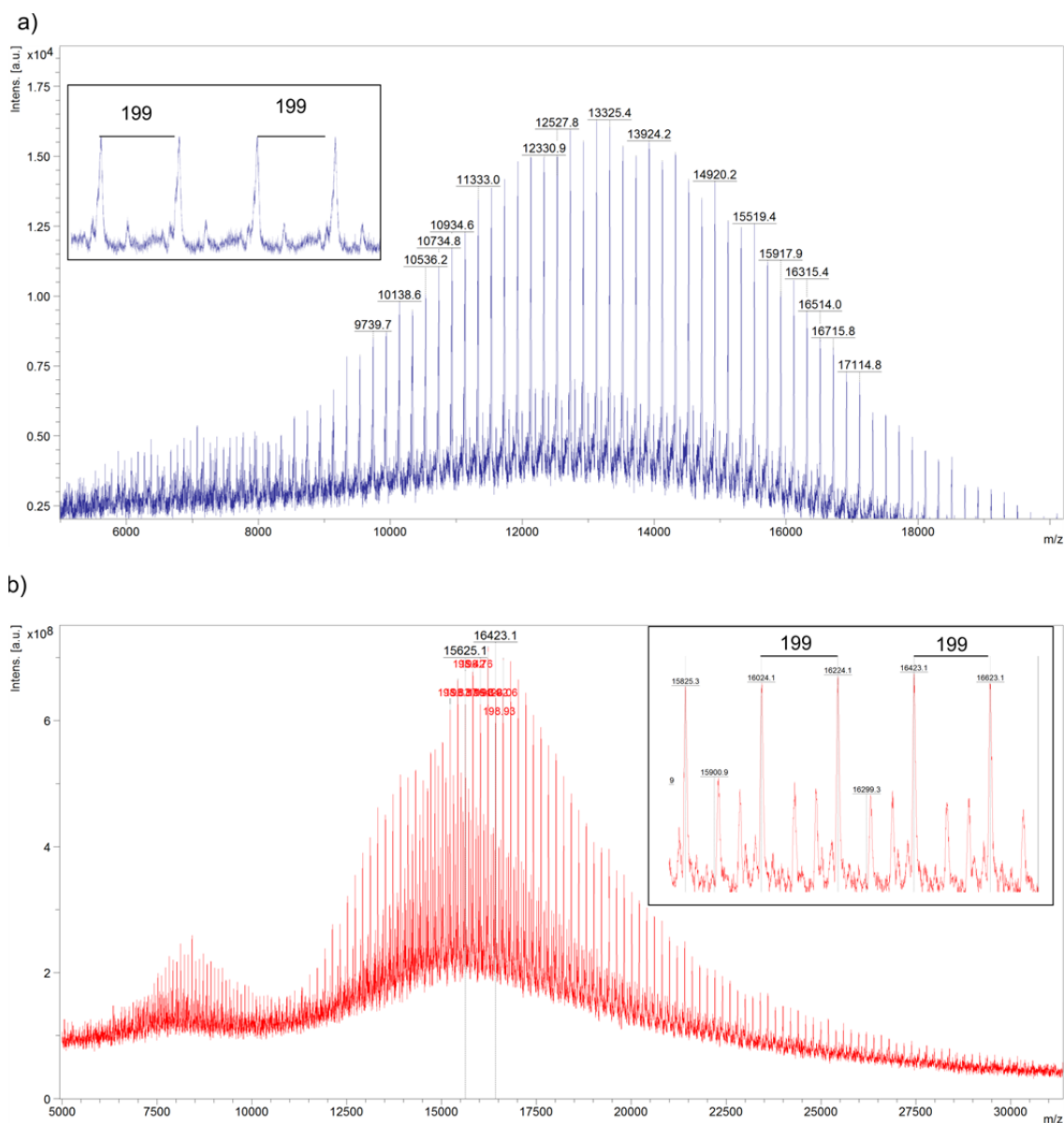


Abbildung 4-10: Beispiele für MALDI-TOF-MS-Spektren des Polymers PSMBDG **85**, das a) mit *n*-Butylamin **72** initiiert unter Argondurchfluss polymerisiert (SH03-4) und b) mit Triethylamin **41** initiiert und bei Raumtemperatur polymerisiert (SH03-17) wurde.

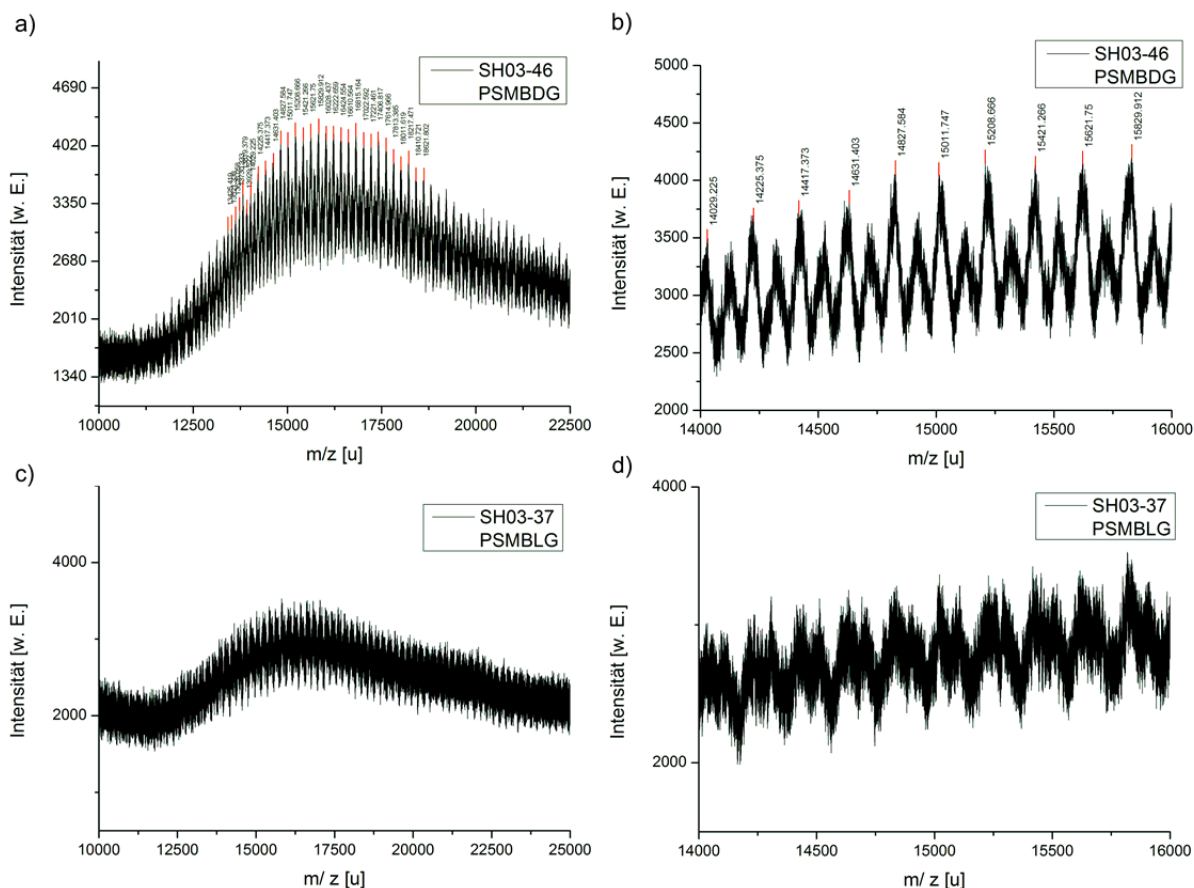


Abbildung 4-11: MALDI-TOF-Spektren zweier Polymere, von denen LLC-Phasen erhalten wurden; a) Molmassenverteilung des PSMBDGs **85** (SH03-46) und b) ein Ausschnitt dieser Verteilung; c) Molmassenverteilung des PSMBLGs **79** (SH03-37) und d) ein Ausschnitt dieser Verteilung.

Für die im Interesse stehenden Polymere **79** und **85**, die flüssigkristalline Phasen ausbildeten und zur Messung von RDCs eingesetzt wurden (vgl. Kapitel 4.5.2), konnten zunächst keine aussagekräftigen MALDI-Spektren erhalten werden. Daher wurde in weiteren Versuchen, das zur Ionisierung eingesetzte NaTFA-Salz durch das entsprechende KTFA-Salz ersetzt und die Probenvorbereitung entsprechend einer MALDI-Probenpräparationsvorschrift für PBLG **2** durchgeführt.^[178] Auf diese Weise konnten Spektren erhalten werden, die zumindest eine grobe Abschätzung des mittleren Molekulargewichts zulassen (vgl. Abbildung 4-11 und Kapitel 6.4.4). Durch weitere Optimierung der Messparameter und vor allem der Probenvorbereitung könnte die Sensitivität der MALDI-Spektren vermutlich noch weiter verbessert werden. Es ist allerdings bekannt, dass hydrophobe Peptide recht schwierig mittels MALDI-TOF-MS zu charakterisieren sind.^[224]

LLC-Verhalten der Poly-2-methylbutylglutamate

Die Überprüfung der flüssigkristallinen Eigenschaften erfolgte mit Hilfe von ^2H -NMR Spektroskopie. Die im Anisotropen beobachtete Quadrupolaufspaltung $|\Delta\nu_Q|$ des deuterierten Lösungsmittels dient dabei als Indikator für die anisotropen Eigenschaften der Phase.^[39]

Zum Test auf flüssigkristallines Verhalten wurden zunächst Proben der Polymere mit einer Gewichtskonzentration von ca. 12 wt.-% in deuteriertem Chloroform hergestellt und zur Homogenisierung der Phase hin und her zentrifugiert. Im Fall von Flüssigkristallinität erscheint die Probe als klare hochviskose Phase. Zudem liefert die Betrachtung der Phase zwischen gekreuzten polarisierten Filtern einen ersten Hinweis auf flüssigkristallines Verhalten. So wird im Fall einer flüssigkristallinen Phase die für Mesophasen charakteristische Doppelbrechung beobachtet (vgl. Abbildung 4-12). Im Gegensatz zu einer isotropen Probe leuchtet die Phase zwischen den Polarisationsfiltern und für Mesophasen charakteristische Schlieren und Domänen sind zu erkennen.



Abbildung 4-12: Charakteristische Doppelbrechung einer LLC-Phase zwischen gekreuzten Polarisationsfiltern (10.0 wt.-% des Polymers PSMBLG **79** in CDCl_3).

Um mehr über die Anisotropie der Probe und den induzierten Orientierungsgrad zu erfahren, wurde die Probe in das Magnetfeld überführt. Ein ^2H -NMR-Spektrum einer solchen flüssigkristallinen Probe eines der Polyglutamate PSMBLG **79** in CDCl_3 ist in Abbildung 4-13 a) gezeigt. Anstelle des in isotroper Lösung erwarteten Singulets wird ein Dublett erhalten, dessen Linienabstand der Quadrupolaufspaltung $|\Delta\nu_Q|$ des Deuteriums des Lösungsmittels entspricht. Mittels Herunterverdünnen der Phase konnte die kritische Konzentration c_{krit} , ab der zusätzlich ein isotropes Lösungsmittelsignal im Spektrum beobachtet wird, bestimmt werden. Die kritischen Konzentrationen der Polymere, die in Chloroform ein flüssigkristallines Verhalten aufwiesen, lagen zwischen 8 und 10 wt.-% und dementsprechend in einem vergleichbaren Konzentrationsbereich wie flüssigkristalline Proben von PBLG **2** in CDCl_3 . Eine Übersicht aller getesteten Polymere und deren flüssigkristallinen Eigenschaften ist in Tabelle 4-4 zusammengestellt.

Tabelle 4-4: Übersicht der auf LLC-Phasen getesteten Polymere und deren kritische Konzentrationen.

Polymer	Experimentnummer	Lösungsmittel	LLC-Phase? ^[a]	w _{krit} [%]
PSMBLG 79	SH03-10	CDCl ₃	ja	9.5
	SH03-21	CDCl ₃	nein	-
	SH03-29	CDCl ₃	ja	9.0
	SH03-37	CD ₂ Cl ₂	ja	15.5
	SH03-37	THF- <i>d</i> ₈	ja	-
	SH03-37	CDCl ₃	ja	11.0
PSMBDG 85	SH03-4	CDCl ₃	nein	-
	SH03-5	CDCl ₃	nein	-
	SH03-16	CDCl ₃	nein	-
	SH03-17	CDCl ₃	nein	-
	SH03-46	CDCl ₃	ja	8.0
	SH03-46	THF- <i>d</i> ₈	ja	14.0
	SH03-49	CDCl ₃	ja	-

[a] Es wurden 12 wt.-% Polymer in CDCl₃ als Startkonzentration zum Test auf LLC-Verhalten mittels ²H-NMR-Spektroskopie Lösungsmittel.

Neben flüssigkristallinen Phasen in CDCl₃ konnten ebenfalls anisotrope Phasen in den helikogenen Lösungsmitteln THF-*d*₈ und CD₂Cl₂ erhalten werden (vgl. Abbildung 4-13). Dabei nimmt die Konzentration, die zur Ausbildung einer LLC-Phase notwendig ist, von Chloroform über Dichlormethan zu THF zu. Dies ist in Übereinstimmung mit den Untersuchungen zu PBLG 2-Phasen in verschiedenen Lösungsmitteln.^[93] Das ²H-NMR-Spektrums der LLC-Phase in THF-*d*₈ (vgl. Abbildung 4-13 c) liefert einen ersten Hinweis auf die enantiodifferenzierenden Eigenschaften des potentiellen Orientierungsmediums. Zum einen verdeutlichen die Quadrupolaufspaltungen der Deuterium-Signale die anisotrope Umgebung. Es liegt somit eine komplett lyotrope flüssigkristalline Phase vor. Zusätzlich führt die Orientierung der prochiralen Lösungsmittelmoleküle in dem homochiralen Medium zu einem Bruch der Symmetrie: Es werden vier Quadrupoldoublets für die vier Paare enantiotoper Deuteriumkerne im THF beobachtet.

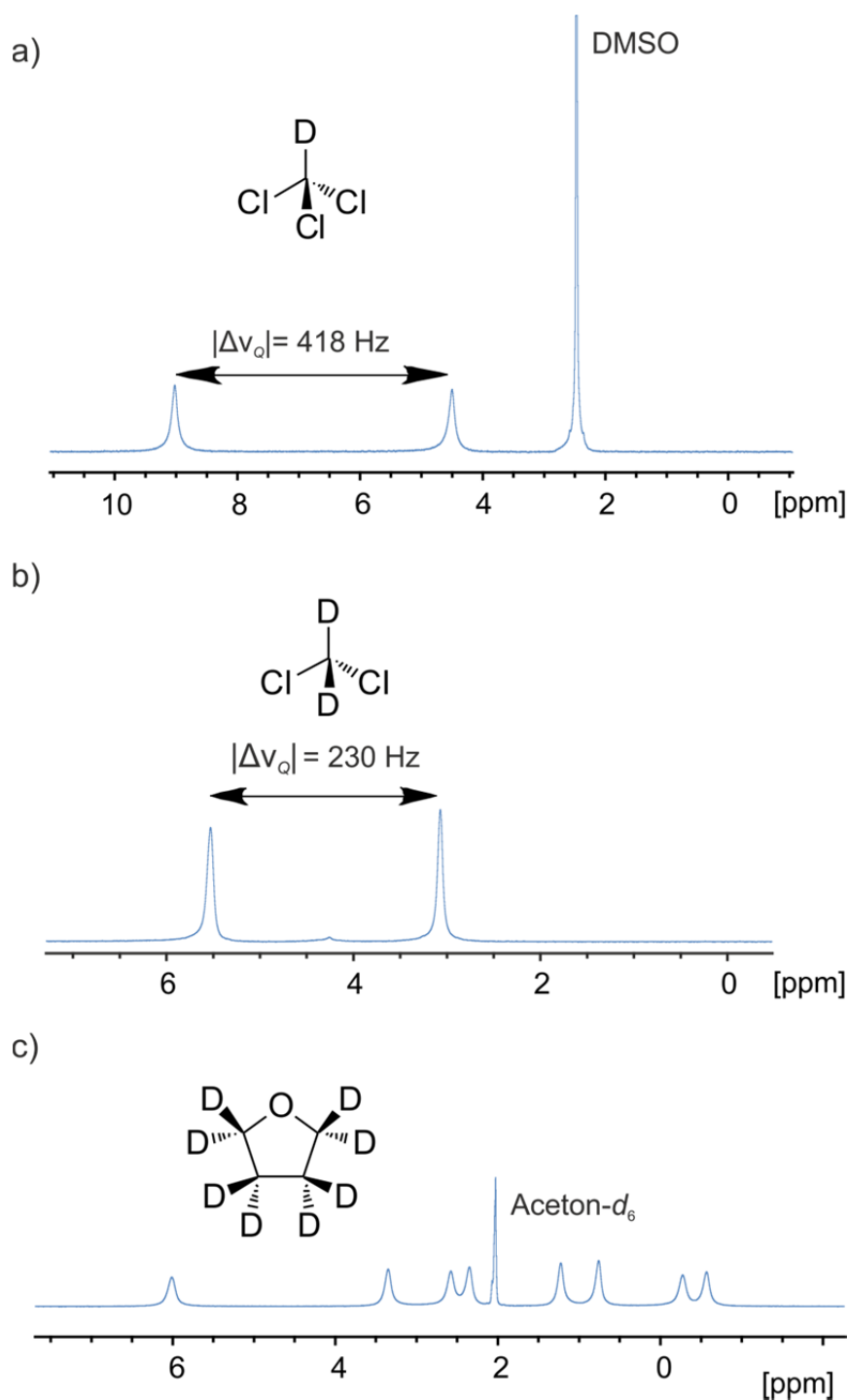


Abbildung 4-13: ²H-NMR-Spektren von LLC-Phasen des Polymers PSMBLG **79** (SH03-37): a) in CDCl₃ (9.9 wt.-%); b) in CD₂Cl₂ (15.4 wt.-%) und c) in THF-d₈ (24.3 wt.-%). Das Aceton bzw. DMSO-Signal in der Kapillare dient als Referenz für die chemische Verschiebung und zum Locken und Shimmen der Probe im Magneten.

Des Weiteren wurde versucht eine LLC-Phase in Pyridin-d₅ zu präparieren. In Pyridin konnte bei 22.4 wt.-% des Polymers PSMBLG **79** (SH-03-37) eine LLC-Phase erhalten werden, die jedoch auch noch isotrope Anteile aufwies. Zudem schien das Polymer bereits bei dieser Konzentration nicht mehr vollständig löslich zu sein. LLC-Phasen in Pyridin sind von Interesse, da von LESOT ET

AL. ein verstärkter enantiodifferenzierender Effekt für PBLG **2** in diesem Lösungsmittel beobachtet wurde, der die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des flexiblen Analyten Linolsäure mittels ^2H -NMR-Spektroskopie ermöglichte.^[225] Jedoch ist auch für LLC-Phasen von PBLG **2** in Pyridin eine Konzentration von 20-30 wt.-% notwendig.^[225] Aufgrund der nicht ausreichenden Löslichkeit des hergestellten Polymers PSMBLG **79** in Pyridin in diesem Konzentrationsbereich, wurde keine vollkommen anisotrope LLC-Phase erhalten, die zur Messung von RDCs geeignet schien. Weitere Lösungsmittel, in denen die Polymere löslich waren, wurden nicht für die Herstellung von LLC-Phasen getestet.

Wie auch für Phasen mit PBLG **2** ist für die untersuchten LLC-Proben mit der Zeit eine verbesserte Peakform der Signale im ^2H -NMR-Spektrum, einhergehend mit einer Verringerung der Linienbreite, zu beobachten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass analog dem PBLG **2** eine cholesterische Mesophase im Magnetfeld in eine nematische Mesophase übergeht. Somit richten sich die als Mesogene wirkenden stäbchenartigen Polymere entsprechend ihrer magnetischen Suszeptibilität parallel zum Magnetfeld aus. Die einheitliche Orientierung der Mesogene und damit der gleichmäßig orientierten Lösungsmittelmoleküle führt zu einer Verringerung der beobachteten Linienbreite. Für die hergestellten LLC-Proben waren hierzu mehrere Stunden notwendig. Der Gleichgewichtszustand wurde somit schneller als für das PELG **3** jedoch langsamer als für das PBLG **2** erreicht.

Neben der Aufnahme eindimensionaler ^2H -NMR Spektren wurden zusätzlich ^2H -images aufgenommen,^[39] um Informationen zur Probenhomogenität zu erhalten und die Magnetfeldhomogenität zu überprüfen.

Weist die LLC-Probe einen passenden Orientierungsgrad auf, so kann die Probe zur Bestimmung von RDCs mit einem geeigneten Analyten versetzt werden. Die Untersuchungen der Alignmenteigenschaften der erhaltenen LLC-Phasen, basierend auf PSMBLG **79** und PSMBDG **85**, sowie deren enantiodifferenzierenden Eigenschaften sind ausführlich in Kapitel 4.5.2 dargelegt.

4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse der Homopolypeptid-Synthesen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Homopolypeptide, basierend auf Hydroxyprolin **X2**, Tyrosin **6** und Glutaminsäure **7**, synthetisiert mit dem Ziel deren lyotropen flüssigkristallinen Eigenschaften zu testen und neuartige LLC-basierte Orientierungsmedien für die NMR-Spektroskopie zu entwickeln.

Aufbauend auf Vorversuchen von MONTAG^[87] wurden weitere Experimente zur **Synthese** eines langkettigen **seitenkettenderivatisierten Polyhydroxyprolins 61** durchgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Aufreinigung des entsprechenden NCAs, der aktivierten Monomerspezies, verbessert werden, sodass diese in hoher Reinheit in Form eines farblosen, nadelartigen Feststoffs erhalten wurden. Dennoch konnten durch die Polymerisation dieser NCAs **66** nur Oligomere erhalten werden. Die geringe Polymerisierbarkeit der NCAs ist auf die Ringstruktur dieser sowie die Sekundärstruktur und Löslichkeit der wachsenden Kette in den eingesetzten Lösungsmitteln zurückzuführen. Eventuell ist auch der Einsatz der in der Literatur verwendeten Hochvakuumtechnik zur Synthese höhermolekularer Derivate notwendig.^[206,226] Jedoch sind auch die in der Literatur beschriebenen Kettenlängen der Polyprolinderivate gegebenenfalls nicht ausreichend um LLC-Phasen in einer geeigneten Polymerkonzentration und mit dementsprechend geringem Orientierungsgrad zu erhalten.^[226]

Im Rahmen erster durchgeführter Versuchen zur **Synthese von Poly-O-ethyl-tyrosin 73**, konnte ein Syntheseweg, in Anlehnung an die Synthese des Polyhydroxyprolins **61**, erarbeitet werden. Über die LEUCHS-Methode ausgehend vom *Boc*-geschützten Tyrosinderivat **75** und anschließende mehrfache Umkristallisation wurde das NCA **74** in hoher Reinheit erhalten. Die Polymerisation dieses NCAs führte zum Poly-O-ethyltyrosin **73**, das jedoch nicht in helikogenen Lösungsmitteln löslich war und daher nicht genauer charakterisiert werden konnte. Zur Entwicklung eines Tyrosin-basierten Alignmentmediums ist somit die Implementierung einer anderen Seitenkette (z.B. einer längeren oder verzweigten Alkylkette) notwendig, die eine bessere Löslichkeit des Polymers in organischen Lösungsmitteln gewährleistet. Auch von diesem Polymer wurde keine flüssigkristalline Phase erhalten, was an dieser Stelle auf die mangelnde Löslichkeit in helikogenen Lösungsmitteln zurückzuführen ist. Für ein Carbazol-derivatisiertes Polytyrosin wurde flüssigkristallines Verhalten beschrieben, daher sollte es tendenziell möglich sein, ein Alignmentmedium basierend auf einem α -helikalen Polytyrosinderivat zu entwickeln.^[136]

Zur **Synthese eines Polyglutaminsäurederivats mit einer chiralen Seitenkette**, des Poly- γ -2-(methylbutyl)glutamats **79**, konnte erfolgreich eine Aufreinigungsmethode des nur

schwer kristallisierbaren NCAs **83** mit der aliphatischen (*S*)-2-Methylbutyl-Seitenkette ausgearbeitet werden. Das erarbeitete Protokoll, die Aufreinigung mittels Extraktion der Reaktionslösung mit eiskaltem Wasser und die anschließende Chromatographie der NCAs unter inerten Bedingungen, ist zudem auf andere nur schwer kristallisierbare NCAs mit geringem Schmelzpunkt, der die Kristallisation dieser erschwert, übertragbar. Auf diese Weise konnte auch das Problem der unterschiedlichen Kristallisierbarkeit der synthetisierten diastereomeren NCAs **83** und **84**, basierend auf der L- und D-Glutaminsäure, umgangen werden. Es konnten diastereomere Polyglutamate **79** und **85** erhalten werden, die flüssigkristalline Phasen in verschiedenen Lösungsmitteln (CDCl₃, CD₂Cl₂ und THF-*d*₈) ausbilden und somit Untersuchungen zu den (enantiodifferenzierenden) Orientierungseigenschaften dieser ermöglichen. Diese sind ausführlich in Kapitel 4.5.2 dargestellt.

Zur Synthese hochmolekularer Homopolypeptide, stellt die Synthese und speziell die Aufreinigung der NCAs den essentiellen Schritt dar. Diese muss für jedes einzelne NCA angepasst werden, sodass die Etablierung einer Synthesemethode für NCAs, die eine geringe Kristallisationstendenz aufweisen, mit großem Aufwand verbunden ist.

In den durchgeführten Versuchen, verhielt sich die Ni-initiierte Polymerisation sehr empfindlich gegenüber Verunreinigungen, sodass auf die weniger kontrollierte Initiierung mit Triethylamin **41** zurückgegriffen wurde. Durch die Veränderung der Polymerisationsbedingungen (Absenken der Temperatur, Durchleiten von Argon), konnte keine bessere Polymerisationskontrolle erzielt werden. Es hat sich zudem gezeigt, dass die Löslichkeit und die vorliegende Sekundärstruktur der wachsenden Kette Einfluss auf die Polymerisation haben.

Gegebenenfalls sollte zur Polymerisation der NCAs in Zukunft eines der letztlich publizierten Initiierungssysteme wie etwa die Kombination primärer nucleophiler Amine mit sekundären alliiert agierenden Aminen^[194-195] oder die Initiierung mit einem Aminoalkohol **57** unter Organokatalyse^[197] getestet werden (vgl. Kapitel 2.3.2). In beiden Fällen wird die Polymerisation nucleophil initiiert und durch die Zugabe weiterer Reagenzien besser kontrollierbar bzw. beschleunigt. Im Rahmen des nächsten Kapitels wird die Untersuchung der Orientierungseigenschaften verschiedener Polyglutamate beschrieben. Dazu werden die Orientierungseigenschaften der etablierten Polyglutamate, PBLG **2** und PELG **3**, denen der neu synthetisierten Polyglutamate mit der chiraler Seitenkette, PSMBLG **79** und PSMBDG **85**, gegenübergestellt und diskutiert. Im besonderen Fokus steht dabei der Einfluss der Seitenkette der verwendeten Polyglutamate auf die enantiodifferenzierende Wirkung der Alignmentmedien. Durch den Vergleich der etablierten Systeme (Kapitel 4.5.1) mit dem neuartigen (Kapitel 4.5.2) sollen Struktur-Wechselwirkungsbeziehungen abgeleitet werden um ein tiefergehendes Verständnis zur Enantiodifferenzierung der Polyglutamate zu gewinnen.

4.5. Alignmentseigenschaften verschiedener Polyglutaminsäurederivate

4.5.1. Enantiodifferenzierende Eigenschaften von PBLG 2 und PELG 3

Im Rahmen dieses Kapitels sollen die Orientierungseigenschaften verschiedener Polyglutamatderivate (PELG **3** und PBLG **2**, Kapitel 4.5.1 sowie PSMBLG **79** und PSMBDG **85**, Kapitel 4.5.2) dargestellt, verglichen und diskutiert werden. Als Einstieg in die Untersuchungen der verschieden derivatisierten Polyglutamate wird zunächst der Vergleich der Orientierungseigenschaften und der Enantiodifferenzierung der etablierten Systeme, PELG **3** und PBLG **2**, aufgezeigt.

Die Orientierungseigenschaften von PBLG **2** und PELG **3** und insbesondere deren Potential zur Enantiodifferenzierung wurden bereits von MARX^[105] und MONTAG^[87] untersucht und quantifiziert. Als Analyten wurden dazu die Enantiomere von Isopinocampheol **9** (IPC) verwendet (vgl. Abbildung 4-14). Beide Enantiomere des IPCs **9** wurden jeweils in LLC-Phasen des jeweiligen Polymers orientiert, RDCs bestimmt, die Alignmenttensoren für beide Enantiomere berechnet und verglichen, sodass der Unterschied der durch die Tensoren beschriebenen Orientierung die enantiodifferenzierende Wirkung des Mediums wiedergibt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen dienen als Ausgangspunkt für die hier dargestellte Diskussion der unterschiedlichen Orientierungseigenschaften PELG **3**- und PBLG **2**-basierter LLC-Phasen und werden daher an dieser Stelle noch einmal kurz dargelegt.

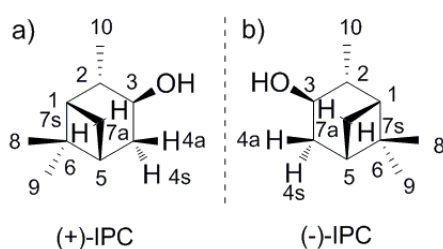


Abbildung 4-14: Strukturen der Enantiomere (+)-IPC *ent*-**9** und (-)-IPC **9** und Nummerierung der Atome. Diastereotope Protonen stehen entweder antiperiplanar (a) oder synperiplanar (s) zur Dimethylbrücke des Terpens.

Aus den Arbeiten von MARX^[105] und MONTAG^[87] wird deutlich, dass im Fall von IPC **9** für PELG **3**-basierte LLC-Phasen eine größere Enantiodifferenzierung beobachtet wird (vgl. Abbildung 4-15).^[87] Aus Abbildung 4-15a wird ersichtlich, dass die mittleren Orientierungen der IPC-Enantiomere **9** in PBLG **2**, veranschaulicht durch die Eigenvektoren der berechneten Alignmenttensoren, sehr ähnlich, wenn auch nicht identisch, sind.^[105] Dies spiegelt sich auch in dem generalisierten Winkel β wider, der als Maß für die Unterschiede der induzierten

Orientierungen dient, und für IPC **9** in PBLG **2** 8.1° beträgt.^[105] Die enantiodifferenzierende Wirkung des PBLGs **2** ist also eher gering.

In PELG **3** sind die Orientierungen der IPC-Enantiomere **9** deutlich differenzierter (vgl. Abbildung 4-15b).^[87] Dies ist sowohl durch Betrachten der Eigenvektoren der jeweiligen Alignment-Tensoren als auch anhand des Winkels β , der für IPC **9** in PELG **3** 29.6° beträgt, ersichtlich.^[87] PELG **3** weist somit stärkere enantiodifferenzierende Eigenschaften in Bezug auf IPC **9** auf.

Da sich die beiden Polyglutamate PBLG **2** und PELG **3** lediglich durch ihre Seitenkette unterscheiden, ist dieser Effekt auf Einflüsse dieser zurückzuführen. Im Falle des PELGs **3** ist der Analyt **9** weniger durch sterische Effekte gehindert, diastereomorph mit dem einzigen chiralen Element im System, dem helikalen Rückgrat des Polyglutamats, zu interagieren.

Im Rahmen der Neuentwicklung enantiodifferenzierender Alignmentmedien ist es nützlich, Einflüsse der Struktur des LLC-Phasenbildners auf die enantiodifferenzierenden Wirkungen der Medien zu erkennen. Zudem können weitere Untersuchungen der etablierten Systeme (PBLG **2** und PELG **3**) helfen, ein tieferes Verständnis und Erkenntnisse zu Schlüsseinflussfaktoren in enantiodifferenzierenden Orientierungsprozessen zu erlangen.

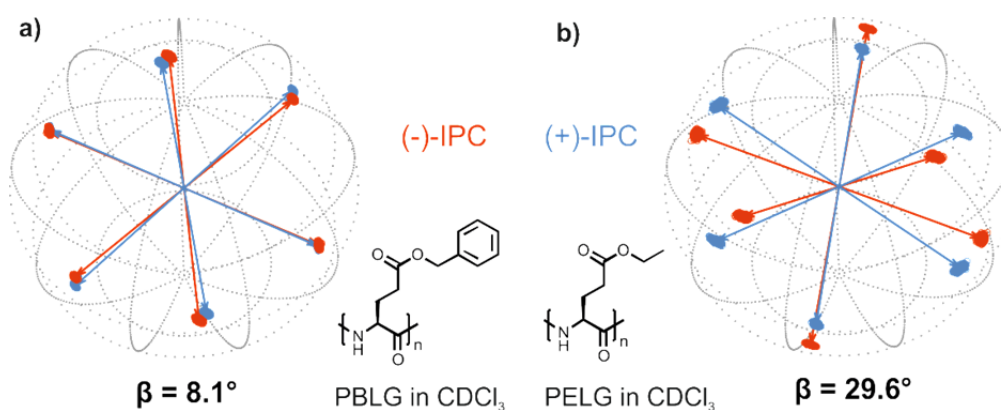


Abbildung 4-15: Mittlere Orientierung von (+)-IPC *ent*-**9** (rot) und (-)-IPC **9** (blau) in a) einer PBLG **2**^[105] und b) in einer PELG **3**^[87] basierten LLC-Phase in CDCl_3 .

Somit wurden zur vertiefenden Untersuchung der enantiodifferenzierenden Eigenschaften von PELG **3** und PBLG **2** die Enantiomere von β -Pinen **10** (vgl. Abbildung 4-16) gewählt. Dies sollte die Bestätigung der These, dass die Zugänglichkeit des Analyten zur Helix maßgeblich die Enantiodifferenzierung beeinflusst bestätigen. Die Enantiomere des β -Pinsens **10** wurden in LLC-Phasen basierend auf PBLG **2** und PELG **3** orientiert, RDC-Werte bestimmt, die mittlere Orientierung der beiden Enantiomere in den jeweiligen Orientierungsmedien berechnet und miteinander verglichen. Die Ergebnisse dieser Arbeiten und die in diesem Kapitel dargestellte

Diskussion sind bereits in einer Veröffentlichung publiziert^[1] und werden im Folgenden dargestellt und erläutert.

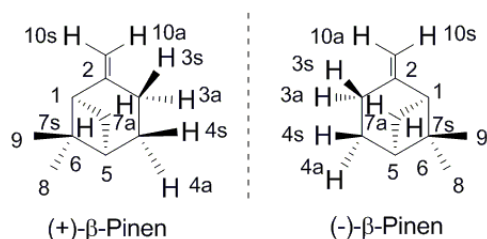


Abbildung 4-16: Strukturen der Enantiomere (+)-β-Pinen **ent-10** und (-)-β-Pinen **10**. Diastereotope Protonen stehen entweder antiperiplanar (a) oder synperiplanar (s) zur Dimethylbrücke des Terpens.

Der enantiodifferenzierende Prozess wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Neben sterischen Effekten, der Formanisotropie des Analyten, potentiellen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Analyten und Medium, spielen elektronische Wechselwirkungen basierend auf Dipolmomenten und π - π -Wechselwirkungen eine Rolle.^[227] Um die Anzahl der Einflussfaktoren zu reduzieren, wurde als weiterer Analyt somit einer mit einer vergleichbaren Struktur zu IPC **9** gewählt.

Die Untersuchung der Enantiodifferenzierung von β-Pinen **10**, das eine ähnlich rigide Struktur und Form wie IPC **9** aufweist, im Gegensatz zu IPC **9** jedoch nicht als Wasserstoffbrückendonator bzw. -akzeptor agieren kann, sollte somit ein Indiz zur Rolle von Wasserstoffbrückenbindungen im Orientierungsprozess zulassen. Dazu wurde der Analyt **10** in LLC-Phasen aus PELG **3** und PBLG **2** in CDCl_3 orientiert.

In Abbildung 4-17 ist ein anisotropes CLIP-HSQC-Spektrum von (+)-β-Pinen **ent-10** in einer LLC-Phase aus PELG **3** in CDCl_3 gezeigt. Dieses weist eine exzellente Spektrenqualität auf. Zudem wird ersichtlich, dass die chemische Verschiebungsdispersion prinzipiell die Extraktion vieler Kopplungskonstanten zulässt. Für β-Pinen **10** konnten sowohl in PBLG **2** als auch in PELG **3** bis zu zehn RDCs bestimmt werden, die für die Auswertung mit der Software RDC@hotFCHT^[45] verwendet wurden. Ein Strukturvorschlag des Analyten **10** wurde von SCHMIDTS basierend auf quantenchemischen Methoden (Dichtefunktionaltheorie) berechnet und in das Inputfile der RDC-Software eingebunden.

Da aus den CLIP/CLAP-HSQC-Spektren^[37] aufgrund von überlappenden (im Fall von C3-H3a, C3-H3s, C10-H10a, C10-H10s) und isochronen (im Fall von C4-H4a und C4-H4s) Signalen, teils je nach induzierter Orientierungsstärke nicht alle Kopplungskonstanten zugänglich waren, wurden zusätzlich F1-gekoppelte HSQC-Spektren^[51-52] zur Extraktion der Kopplungskonstanten aus der indirekten Dimension sowie ein F1-gekoppeltes HSQC-Spektrum mit Multiquantenentwicklung (vgl. Abbildung 4-18),^[53] das die Bestimmung von

Kopplungskonstanten von Kohlenstoffen zu diastereotopen Protonen ermöglicht, hinzugezogen. Das zuletzt genannte Experiment erlaubte in allen Fällen die Extraktion der Kopplungskonstanten für C3-H3a, C3-H3s, C10-H10a und C10-H10s, sodass in allen Fällen die gleiche Anzahl an RDCs erhalten wurde. Aus den erhaltenen RDC-Datensätzen konnten daher gut definierte Alignmenttensoren berechnet werden. Für den Analyten β -Pinen **10** ist die Anzahl der benötigten RDCs kritischer als im Fall von IPC **9**, da viele der CH-Bindungsvektoren des Analyten in einer Ebene liegen und den Alignmenttensor gegebenenfalls nicht genau genug definieren. Die Zusammensetzungen der verwendeten LLC-Proben, die isotropen und anisotropen Kopplungskonstanten, die daraus berechneten RDC-Werte sowie die berechneten Orientierungen sind in der *Supporting Information* des Papers aufgeführt.^[1]

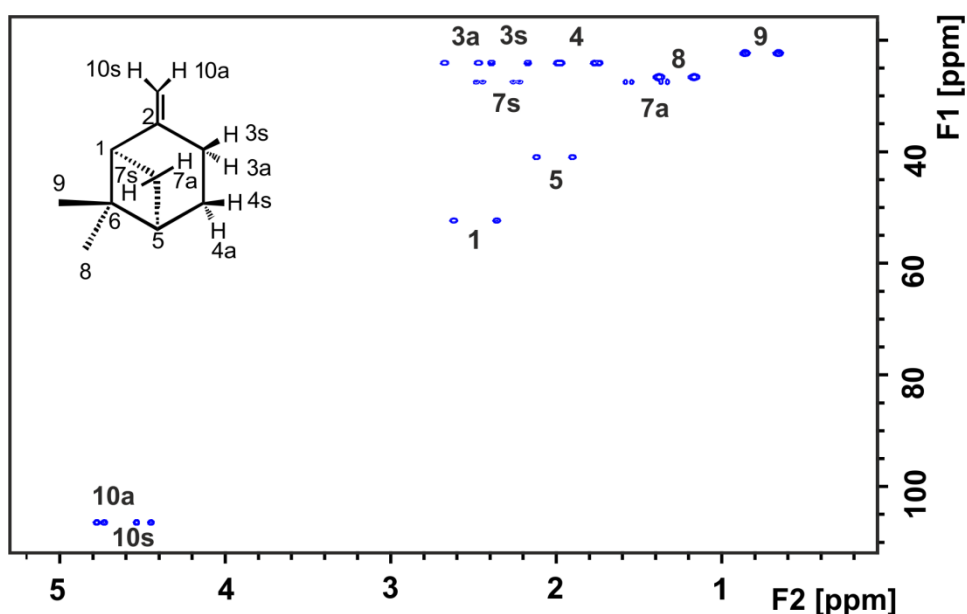


Abbildung 4-17: CLIP-HSQC von (+)- β -Pinen **ent-10** in einer LLC-Phase aus PELG **3** in CDCl_3 (7.1 wt.-%, $|\Delta\nu_Q| = 414$ Hz). Teilweise wurde für die Signale der Protonen H3a, H3s und H10a und H10s Überlapp beobachtet, sodass die Kopplungskonstanten nicht aus dem CLIP-Spektrum extrahiert werden konnten.

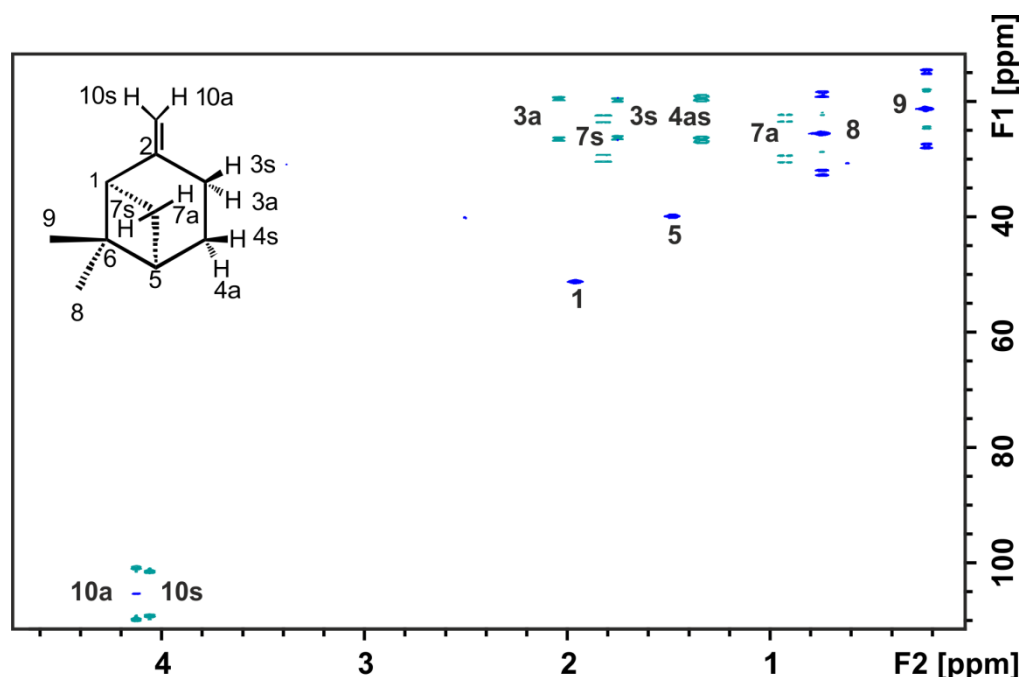


Abbildung 4-18: F1-gekoppeltes HSQC-Spektrum (mit Multiquantenentwicklung) von (+)- β -Pinen **10** in einer LLC-Phase aus PELG **3** in CDCl_3 (7.1 wt.-%, $|\Delta\nu_Q| = 414$ Hz). Die Kopplungskonstanten der diastereotopen Protonen H3a, H3s, H7a, H7s, H10a und H10s werden aus diesem Spektrum zugänglich (Skalierungsfaktor in F1 = 8).

Als erstes Indiz für die Enantiodifferenzierung von β -Pinen **10** wurden die erhaltenen RDCs der beiden Enantiomere in den jeweiligen Alignmentmedien miteinander verglichen. Die RDCs für die Enantiomere von β -Pinen **10** in PELG **3**-basierten LLC-Phasen sind in Abbildung 4-19 aufgetragen. Für die RDCs von (+)-*ent*-**10** und (-)- β -Pinen **10** in einer PELG **3**-basierten LLC-Phase wurden Unterschiede von bis zu 3 Hz beobachtet. Besonders zwischen den residualen dipolaren Kopplungen mit diastereotopen Protonen (C3-H3s, C3-H3a, C7-H7s, C7-H7a) sind signifikante Unterschiede zwischen den Enantiomeren erkennbar, die sich deutlich von den Fehlergrenzen abheben.

Die erhaltenen RDCs für die beiden Enantiomere von (-)- β -Pinen **10** in einer PBLG **2**-basierten LLC-Phase sind in Abbildung 4-20 gegenübergestellt. Diese unterscheiden sich ebenfalls voneinander (besonders im Fall von C3-H3s und C7-H7a um bis zu 3.4 Hz). Dementsprechend wird auch für β -Pinen **10**, das kein Potential zur Interaktion über Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Alignmentmedium bietet, in beiden Phasen Enantiodifferenzierung realisiert.

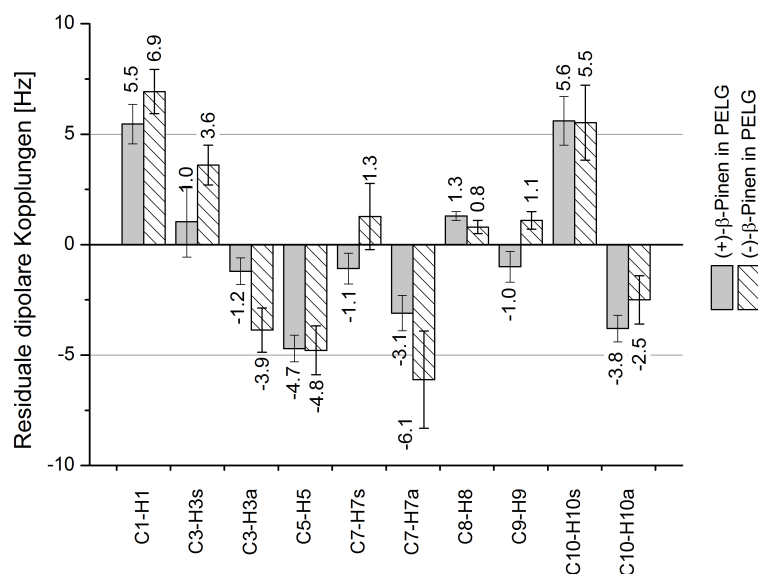


Abbildung 4-19: Vergleich der residualen dipolaren Kopplungen von (-)-β-Pinen **10** und (+)-β-Pinen **ent-10**, bestimmt in einer PELG **3**-basierten LLC-Phase in CDCl₃.

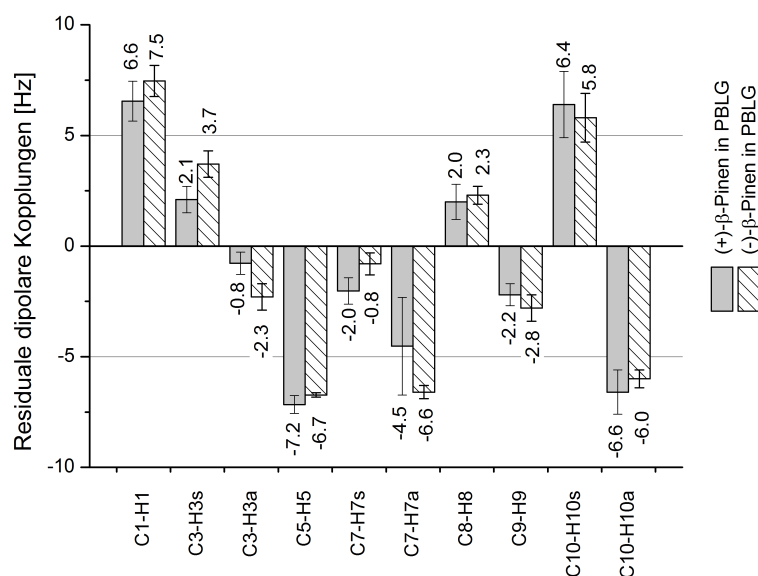


Abbildung 4-20: Vergleich der residualen dipolaren Kopplungen von (-)-β-Pinen **10** und (+)-β-Pinen **ent-10**, bestimmt in einer PBLG **2**-basierten LLC-Phase in CDCl₃.

Basierend auf den erhaltenen RDCs wurde im nächsten Schritt mit der Software RDC@hotfcht^[45] die mittlere Orientierung der Enantiomere in den beiden Alignmentmedien berechnet. Als quantitatives Maß für die Enantiodifferenzierung dient wiederum der generalisierte Winkel β , der aus dem Skalarprodukt der beiden Alignmenttensoren zugänglich wird. Die erhaltenen mittleren Orientierungen des β-Pinens **10** sind in Abbildung 4-21 gezeigt. In dieser Abbildung sind lediglich die gemittelten Orientierungen des Analyten in den Medien und damit die

wahrscheinlichste anstelle der Orientierungsverteilung dargestellt. Wie bereits angedeutet, ist die räumliche Struktur des β -Pinens **10** aufgrund der Geometrie des Analyten schwierig durch die CH-Bindungsvektoren zu beschreiben, sodass eine mathematisch genaue Beschreibung des Alignmenttensors nicht so gut wie im Fall des Analyten IPC **9** möglich ist. Die Orientierung(sverteilung) von β -Pinen **10** ist somit weniger gut definiert als die für IPC **10**. Zur besseren Anschaulichkeit ist daher nur die mittlere Orientierung, die beste Lösung des Gleichungssystems, anhand der Eigenvektoren der Orientierungstensenoren gezeigt.

Wie bereits für IPC **9** wird auch im Fall von β -Pinen **10** in dem Orientierungsmedium PELG **3** ($\beta = 33.8^\circ$) ein stärker ausgeprägter enantiodifferenzierender Effekt als in PBLG **2** ($\beta = 19.7^\circ$) beobachtet (vgl. Abbildung 4-21). Auch hier weist das Alignmentmedium PELG die größere Enantiodifferenzierung auf. Zudem werden für den Analyten β -Pinen **10** in beiden Medien höhere β -Winkel als für IPC **9** erhalten. Diese Ergebnisse werden im Folgenden genauer diskutiert und beleuchtet.

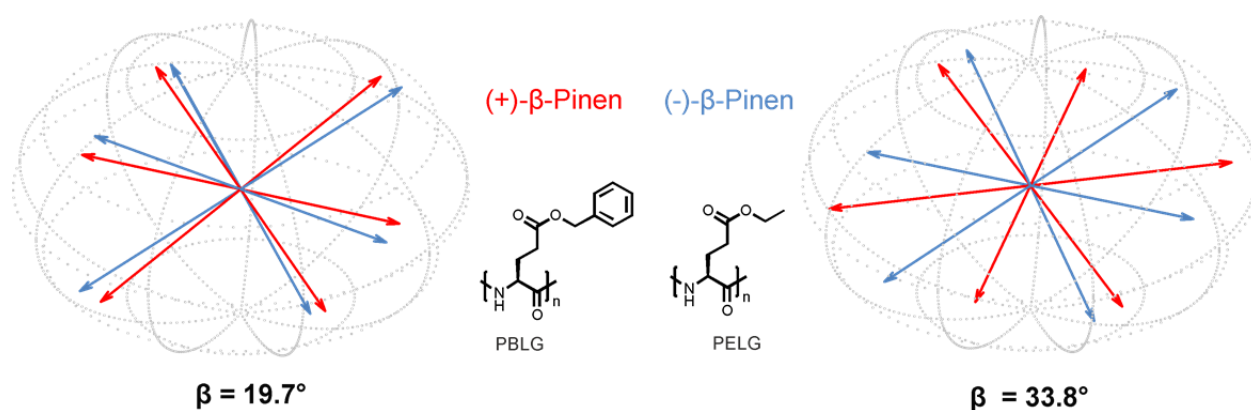


Abbildung 4-21: Mittlere Orientierung von (+)- β -Pinen **ent-10** (rot) und (-)- β -Pinen **10** (blau) in einer PBLG **2** (links) und in einer PELG **3** (rechts) basierten LLC-Phase in CDCl_3 .

Zur Erklärung der unterschiedlich induzierten Orientierungen der beiden verschiedenen Analyten (IPC **9** und β -Pinen **10**) in den beiden Alignmentmedien (PELG **3** und PBLG **2**), müssen das gesamte System und alle potentiellen Wechselwirkungen betrachtet werden. Zum einen ist davon auszugehen, dass die resultierende Orientierung auf das jeweilige Homopolyglutamat selbst zurückzuführen ist. Des Weiteren müssen mögliche Interaktionen zwischen den Analyten und den LLC-Phasenbildnern berücksichtigt werden. Verbunden mit dem Homopolyglutamat sind makroskopisch die Ausrichtung der stäbchenartigen Polymere im Magnetfeld entsprechend dem Übergang von einer nematischen in eine cholesterische Phase. Auf molekularer Ebene sind die Eigenschaften der Seitenkette wie etwa deren Chiralität, der sterischer Anspruch, die Flexibilität und freie Rotation dieser sowie das Potential zu möglichen π - π -Stapelwirkungen Einflussfaktoren auf die Orientierung.^[227]

Die Interaktion des Analyten mit dem Homopolypeptid wird zudem durch sterische Repulsion zum Beispiel aufgrund der anisotropen Form des Analyten und möglichen wirkenden (elektrostatischen) Kräften zwischen diesen geprägt. Diese basierend auf der elektronischen Struktur des Analyten, den auftretenden Dipolmomenten, potentiellen Wasserstoffbrückenbindungen und dem Potential zu π - π -Wechselwirkungen.^[227]

Einziger struktureller Unterschied zwischen PBLG **2** und PELG **3** ist die laterale Seitenkette, die einen maßgeblichen Einfluss auf den Orientierungsprozess zu haben scheint. Im Fall von PBLG **2** ist die Ausrichtung der Benzylgruppen entlang der Kette stark mit der der Nachbargruppen korreliert.^[228-230] Dabei tritt nahezu ausschließlich die transversale Ausrichtung der Benzylgruppen zum Polymerrückgrat auf, da so stabilisierende π - π -Wechselwirkungen zwischen diesen ermöglicht werden.^[229] Im Kontrast dazu, erfahren die Alkylseitenketten von Polyglutamaten (hier PELG **3**) große konformelle Freiheiten.^[231-232] Daher scheint der stärkere enantiodifferenzierende Effekt in der Tat auf den im Vergleich deutlich weniger sperrigen und sehr viel flexibleren Ethylgruppen zu basieren.

Die ausgeprägte Enantiodifferenzierung, die in beiden Alignmentmedien für β -Pinen **10** beobachtet wird, legt die Vermutung nahe, dass auch apolare Wechselwirkungen zwischen dem Analyten und dem Homopolyglutamat ausschlaggebend für die Induzierung der Orientierung sind. Wasserstoffbrückenbindungen scheinen demnach nicht notwendigerweise ausschlaggebend und dominierend im enantiodifferenzierenden Orientierungsprozess zu sein. Um diese Hypothese zu bestätigen, sind jedoch eine genauere Betrachtung Wasserstoffbrücken-basierter Effekte und weitere Untersuchungen erforderlich. Letztlich ist zu betonen, dass die hier dargestellte die Komplexität des Orientierungsprozesses nur anreißen und eine theoretische Vorhersage der resultierenden Orientierung aufgrund der Komplexität der Prozesse bisher nicht möglich ist.^[227]

Dennoch zeigt der Vergleich der Orientierungseigenschaften von PBLG **2** und PELG **3**, dass die Seitenkette eine Schlüsselstellung im Orientierungsprozess einnimmt, da die Seitenkette Wechselwirkungen zwischen Analyten und Polypeptidrückgrat fördert oder aber verhindert, was sich in den möglichen diastereomorphen Wechselwirkungen und somit im Grad der Enantiodifferenzierung eines chiralen Analyten widerspiegelt.

Die Variation der lateralen Seitenkette führt zu einer Variation der Orientierungseigenschaften des jeweiligen verschiedenen Alignmentmediums, wodurch diese unterscheidbare enantiodifferenzierende Eigenschaften aufweisen.^[1] Basierend auf dieser Erkenntnis stellt sich die Frage, ob eine zusätzliche stereogene Einheit in der Seitenkette den enantiodifferenzierenden Effekt steigern kann. Die entsprechenden Untersuchungen zu den Orientierungseigenschaften der Polyglutamate mit einer chiralen Seitenkette, PSMBLG **79** und PSMDG **85**, sind Thema des nächsten Kapitels.

4.5.2. Alignmentseigenschaften der Polyglutamate PSMBLG und PSMBDG

Eignung der Polymere 79 und 85 als Alignmentmedien

Nach der erfolgreichen Synthese der Polymere PSMBLG **79** und PSMBDG **85** (beschrieben in Kapitel 4.3), die die Präparation flüssigkristalliner Proben erlaubten, wurde die Anwendung dieser LLC-Phasen als Alignmentmedium für die NMR-Spektroskopie getestet. Dazu wurden verschiedene Testanalyten (Isopinocampheol **9**, Curcumol **91** und Methylprednisolon **92**) gewählt und in LLC-Phasen mit unterschiedlichen Lösungsmitteln (CDCl_3 , $\text{THF-}d_8$ und CD_2Cl_2) orientiert. Zunächst sollen die Ergebnisse zur Orientierung von Isopinocampheol **9** dargelegt werden. Dieser Analyt **9** wurde bereits vielfach in LLC-Phasen orientiert, sodass eine Vergleichbarkeit zur Orientierung in anderen Alignmentmedien (wie etwa den vorangestellten LLC-Phasen basierend auf PBLG **2** und PELG **3**) möglich ist. In Abbildung 4-22 ist ein CLIP-HSQC-Spektrum von (-)-IPC **9** in einer LLC-Phase aus PSMBDG **85** und CDCl_3 sowie ein isotropes Spektrum desselben Analyten in CDCl_3 gezeigt. Eine Extraktion von Kopplungskonstanten aus Spektren, die in dem Orientierungsmedium gemessen wurden, ist möglich. Obwohl die Linienbreite wie zu erwarten im anisotropen Medium breiter als im isotropen Fall ist, erfüllt das neuartige Medium das Kriterium der schwachen Orientierung. Um dies zu demonstrieren, sind ausgewählte Spuren aus dem CLIP-Spektrum, die zur Bestimmung der Kopplungskonstanten verwendet werden, gezeigt. Die erhaltenen Phasen zeigen homogene Anisotropie, weisen jedoch eine geringfügig zu starke Orientierung auf. Untersuchungen zur Abhängigkeit der Orientierungsstärke von der Kettenlänge des PBLGs **2** haben gezeigt, dass basierend auf der ONSAGER-Theorie mit wachsender Kettenlänge und dem damit verbundenem steigenden Aspektverhältnis die kritische Konzentration der flüssigkristallinen Phasen herabgesenkt werden kann.^[93] Durch Verwendung hochmolekularen PBLGs **2** konnte somit die Qualität der anisotropen Spektren im Vergleich zu kurzkettigem PBLG **2** deutlich verbessert werden.^[93] Daher ist davon auszugehen, dass durch die Verwendung höhermolekularen Polymers, PSMBLG **79** bzw. PSMBDG **85**, die Spektrenqualität weiter verbessert werden könnte. Der gewählte Syntheseweg scheint die Synthese solch hochmolekularen Polymers mit perfektem geringen Orientierungsgrad jedoch nicht zu erlauben. LLC-Phasen des Polymers ermöglichen jedoch die Extraktion von RDCs, sodass die Orientierungseigenschaften und im Speziellen das im Interesse stehende enantiodifferenzierende Verhalten der Polymere charakterisiert werden konnte. Die Ergebnisse dieser NMR-spektroskopischen Untersuchungen sind im Folgenden dargestellt.

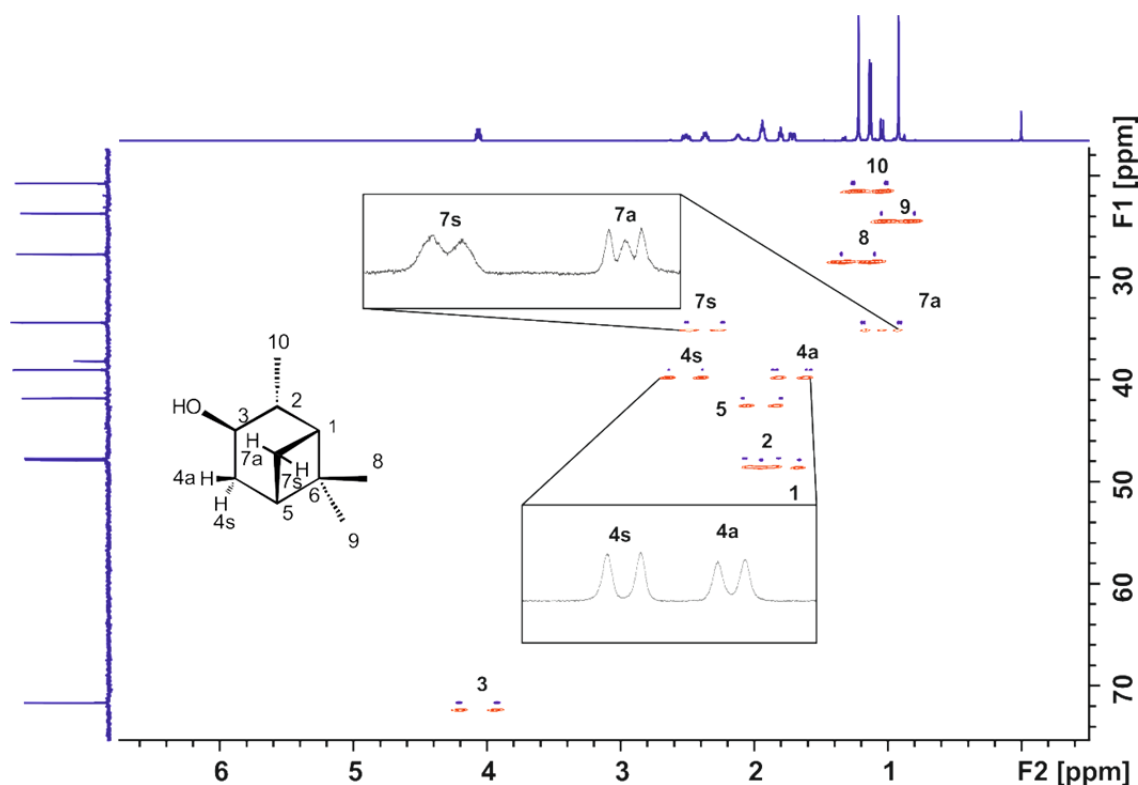


Abbildung 4-22: CLIP-HSQC-Spektren von (-)-IPC **9** in CDCl_3 (blau) und einer LLC-Phase aus PSMBDG **85** und CDCl_3 (rot, 8.3 wt.-%, $|\Delta\nu_Q| = 315 \text{ Hz}$). Zur Veranschaulichung der anisotropen Spektrenqualität sind F2-Spuren der diastereotopen Protonen an C4 und C7 gezeigt.

Einflüsse des Lösungsmittels auf die resultierende Orientierung(ssstärke) von (-)-IPC **9**

Für PBLG **2** ist bekannt, dass das für die Präparation der LLC-Phase verwendete Lösungsmittel maßgebliche Einflüsse auf das Orientierungsverhalten und auch auf die enantiodifferenzierenden Eigenschaften der chiralen Mesophasen hat.^[93,101,233] Da für die synthetisierten Polymere LLC-Phasen in CDCl_3 , CD_2Cl_2 und $\text{THF-}d_8$ erhalten werden konnten, sollten diese hinsichtlich der Eignung als schwach orientierende Alignmentmedien in der NMR-Spektroskopie getestet werden. Als Analyt diente (-)-IPC **9**, das in allen Fällen in Phasen basierend auf PSMBLG **79** orientiert wurde. Zur Bestimmung der Kopplungskonstanten wurden CLIP/CLAP HSQCs^[37], F1-gekoppelte HSQCs (ohne^[51-52] und mit Multiquantenentwicklung^[53]) sowie F2-gekoppelte CLIP-HSQC-Spektren mit BIRD^[49] und *perfect*-BIRD^[50]-Filter aufgenommen.

Für (-)-IPC **9** in einer LLC-Phase von PSMBLG **79** (8.6 wt.-%, $|\Delta\nu_Q| = 318 \text{ Hz}$) in CDCl_3 konnten neun der elf potentiellen RDCs ($^1D_{\text{CH}}$) erhalten werden. Die Kopplungskonstanten sind in Kapitel 6.5.8 in Tabelle 6-29 gegeben. Für die diastereotopen Protonen H7a und H7s treten auf Grund starker Kopplungen Artefakte auf, die keine zuverlässige Extraktion der Kopplungskonstanten zulassen (ähnlich den im Ausschnitt in Abbildung 4-22 gezeigten Artefakten). Die erhaltenen RDCs werden mittels RDC@hotFCHT evaluiert. Die experimentell bestimmten RDCs (D_{exp})

stimmen gut mit den theoretisch anhand des Strukturvorschlags berechneten RDCs (D_{calc}) überein (vgl. Abbildung 4-23).

In CD_2Cl_2 ist die kritische Konzentration der flüssigkristallinen Phase höher (14.8 wt.-%). Die beobachtete Quadrupolaufspaltung ist hingegen geringer ($|\Delta\nu_Q| = 214 \text{ Hz}$). Es wird ein auswertbares anisotropes CLIP-HSQC-Spektrum mit einer geeigneten Orientierungsstärke erhalten. Die Kopplungskonstanten, die im Bereich von -25 bis 30 Hz liegen, sind in Kapitel 6.5.4 in Tabelle 6-15 und die Orientierungsparameter in Tabelle 6-16 gegeben. Die extrahierten RDCs (D_{exp}) korrelieren gut mit den theoretisch berechneten RDCs (D_{calc} , vgl. Abbildung 4-24).

Für die Evaluierung der RDC-Werte wurden lediglich die Kopplungskonstanten aus den CLIP-Spektren berücksichtigt. Die anderen Spektren zeigten oftmals eine sehr geringe Signalintensität. Dies ist damit verbunden, dass alle anderen NMR-Experimente Entkopplungssequenzen (meist BIRD-Filter)^[54] enthalten. Dies führt zu einer längeren Experimentdauer, die mit dem beobachteten schnellen Abfall des FIDs, zu einem Verlust der Signalintensität führen kann. Gerade für die diastereotopen Protonen, bei denen eine durch Entkopplung erzielte Verringerung der Signalbreite hilfreich sein könnte, um eine Zugänglichkeit zu einer größeren Anzahl bzw. eine genauere Extraktion der Kopplungskonstanten zu ermöglichen, wurde ein starker Intensitätsverlust der Signale beobachtet, der nicht über eine Erhöhung der Anzahl der aufgenommenen Spektren kompensiert werden kann.

Die Verwendung von THF- d_8 als Kosolvens der LLC-Phase erfordert die höchste Massenkonzentration des Polymers (20.1 wt.-%), um eine komplett anisotrope Umgebung des Analyten zu gewährleisten. Die höhere Konzentration geht mit einem starken Verlust der Spektrenqualität einher, sodass für (-)-IPC **9** in der THF- d_8 -LLC-Phase keine ausreichende Anzahl an RDCs zur Berechnung des Alignmenttensors erhalten werden konnte.

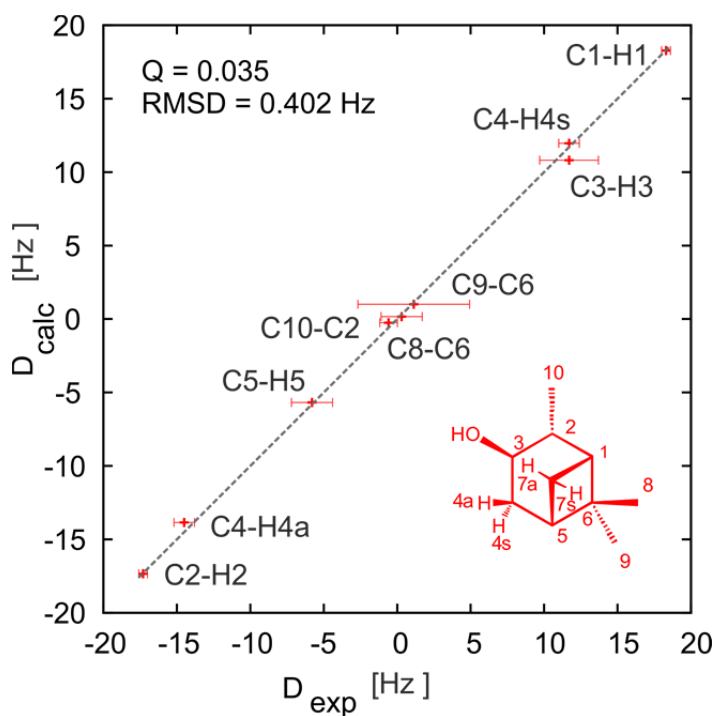


Abbildung 4-23: Korrelation der experimentell bestimmten RDCs (D_{exp}) und basierend auf dem Strukturvorschlag berechneten RDC-Werte (D_{calc}) für (-)-IPC 9 in einer Phase aus PSMBLG 79 und CDCl_3 (8.6 wt.-%; $|\Delta\nu_Q| = 318$ Hz).

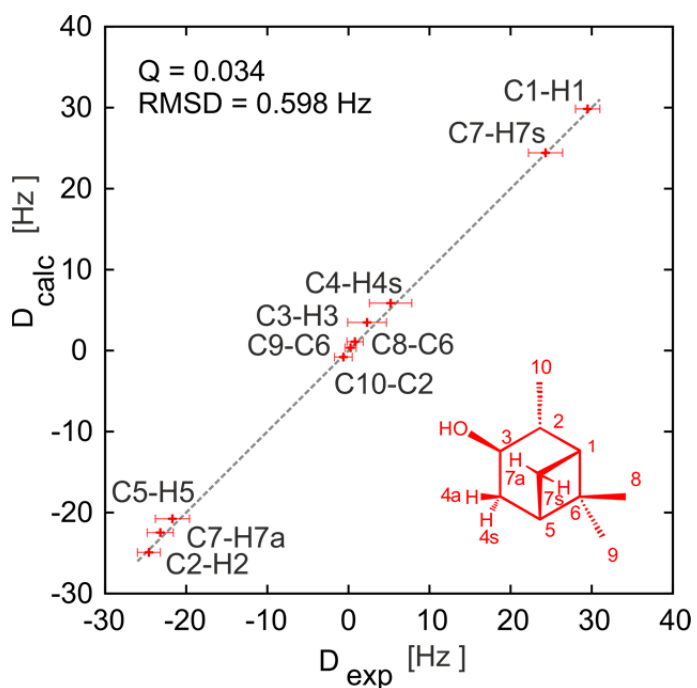


Abbildung 4-24: Korrelation der experimentell bestimmten RDCs (D_{exp}) und basierend auf dem Strukturvorschlag berechneten RDC-Werte (D_{calc}) für (-)-IPC 9 in einer Phase aus PSMBLG 79 und CD_2Cl_2 (14.8 wt.-%, $|\Delta\nu_Q| = 214$ Hz).

Zusammenfassend ist somit zu sagen, dass LLC-Phasen sowohl in CDCl_3 als auch in CD_2Cl_2 die Extraktion von RDCs in der richtigen Größenordnung ermöglichen. Die Phasen weisen jedoch je nach Lösungsmittel unterschiedliche Orientierungsstärken auf. Dies ist zum einen auf die unterschiedlichen kritischen Konzentrationen zurückzuführen. Zum anderen scheint es eine Korrelation mit der Polarität des Lösungsmittels zu geben. Von Chloroform über Dichlormethan zu THF steigt die Polarität des Lösungsmittels an. Die kritische Konzentration und damit verbunden der in der Probe induzierte Ordnungsgrad (z.B. beschrieben durch den GDO, *General Degree of Order*) nimmt zu. Parallel steigt auch die Größenordnung der RDCs an. Die spektrale Qualität vor allem für die THF-basierte Phase nimmt ab, sodass das in THF gemessene Spektrum keine Extraktion einer ausreichenden Anzahl an RDCs ermöglichen würde. Vermehrt treten starke Kopplungsartefakte auf, die eine exakte Extraktion der Kopplungskonstanten verhindern und die Anzahl der zugänglichen RDCs herabsenken.

Der Wechsel des Lösungsmittels ist mit einer Reihe an Effekten verbunden. Zum einen verändert sich das Assemblierungsverhalten des Homopolyglutamats **79** (vgl. Kapitel 2.3.1).^[128,132] Auch die Persistenzlänge des Polymers ist abhängig vom Lösungsmittel. Dementsprechend ändert sich die kritische Konzentration der lyotropen flüssigkristallinen Phase und somit das Minimum der über die Konzentration skalierbaren Orientierungsstärke. Jedoch werden die Orientierungsstärke und die induzierte Orientierung zusätzlich auch von der resultierenden Polarität der flüssigkristallinen Phase abhängen. Die Homopolyglutamate weisen große Dipolmomente auf, deren Wechselwirkungen durch polare Lösungsmittel teilweise abgeschwächt werden. Somit kann dies die Orientierung der Analyten durch die Veränderung der möglichen elektrostatischen Wechselwirkungen mit der Umgebung beeinflussen.

Komplementarität zu etablierten Medien

Der klassische Gang einer RDC-Analyse erfordert die experimentelle Bestimmung von RDCs, die mithilfe einer Software wie RDC@hotFCHT mit einem Strukturvorschlag korreliert werden, sodass eine Verifizierung der Struktur möglich ist. Die Bestimmung unterschiedlicher Orientierungen eines Analyten in verschiedenen Alignmentmedien, könnte die Notwendigkeit eines Strukturvorschlags aufheben, da komplementäre Informationen zur räumlichen Struktur des Analyten zugänglich werden.^[234-235]

Dementsprechend ist es von Interesse, ob die Orientierungen desselben Analyten in den LLC-Phasen, basierend auf PBLG **2**, PELG **3** und PSMBLG **79** in CDCl_3 , sich voneinander unterscheiden und somit komplementäre Informationen bereitstellen. Basierend auf unterschiedlichen Wechselwirkungen zwischen dem Analyten **9** und dem Phasenbildner, die wie

im vorigen Kapitel diskutiert maßgeblich von der Seitenkette des Polyglutamats beeinflusst werden, sollten differenzierbare Orientierungen induziert werden.

Dies ist tatsächlich der Fall und in Abbildung 4-25 für die mittleren Orientierungen von (-)-IPC **9** (Abbildung 4-25a) sowie (+)-IPC *ent*-**9** (Abbildung 4-25b) in LLC-Phasen aus PBLG **2** und PELG **3** sowie PSMBLG **79** in CDCl₃ veranschaulicht. Die Orientierungen von IPC **9** in PBLG **2** und PELG **3** wurden bereits im vorherigen Kapitel 4.5.1 dargestellt und aus den Arbeiten von MARX^[105] und MONTAG^[87] entnommen.

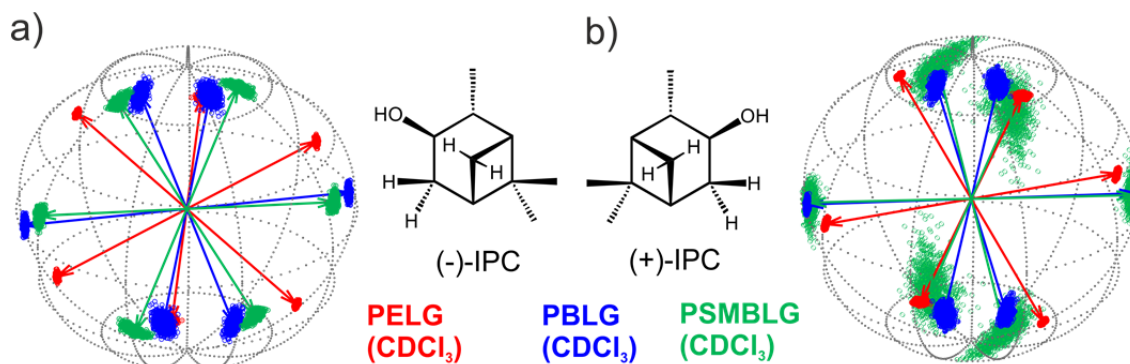


Abbildung 4-25: a) Orientierung von (-)-IPC **9** in LLC-Phasen in CDCl₃: PELG **3** (rot), PBLG **2** (blau) und PSMBLG **79** (grün); b) (+)-IPC *ent*-**9** in LLC-Phasen in CDCl₃: PELG **3** (rot), PBLG **2** (blau) und PSMBLG **79** (grün).

Für beide IPC-Enantiomere **9** werden in den drei Medien verschiedene Orientierungen induziert. Die Orientierung des neuen Alignmentmediums ist der des PBLGs **2** relativ ähnlich. Durch Austausch der Seitenkette der Polyglutaminsäure können somit verschiedene Orientierungen eines Analyten erhalten werden. In Tabelle 4-5 sind als Maß für die unterschiedliche induzierte Orientierung die β -Winkel zwischen den jeweiligen Tensoren zusammengestellt.

Soweit wurden lediglich die Ergebnisse zur Orientierung von Isopinocampheol **9** dargestellt. Eine wichtige geforderte Eigenschaft von Alignmentmedien ist jedoch eine breite Kompatibilität gegenüber verschiedensten Analyten. Die RDC-basierten Strukturanalysen zweier weiterer Analyten sind daher im Folgenden dargelegt.

Tabelle 4-5: Vergleich der Orientierungen von (+)-IPC **ent****9** und (-)-IPC **9** in den drei komplementären Medien (LLC-Phasen in CDCl₃).

Analyt	Betrachtete Alignmentmedien	Winkel β
(-)-IPC 9	PELG 3 und PBLG 2	49.7°
(-)-IPC 9	PELG 3 und PSMBLG 79	36.8°
(-)-IPC 9	PBLG 2 und PSMBLG 79	20.8°
(+)-IPC ent 9	PELG 3 und PBLG 2	35.4°
(+)-IPC ent 9	PELG 3 und PSMBLG 79	30.6°
(+)-IPC ent 9	PBLG 2 und PSMBLG 79	8.7°

RDC-Strukturanalyse von (-)-Curcumol **91**

Als weiterer Testanalyt für das neue Alignmentmedium PSMBDG **85** wurde der Naturstoff (-)-Curcumol **91** (vgl. Abbildung 4-26), ein Sesquiterpen mit entzündungshemmender und antikanzerogener Wirkung, gewählt. Durch die zyklische Struktur des Halbacetals, erfüllt der Analyt das Kriterium der Rigidität, das die Auswertung der RDCs erleichtert. Zunächst wurde die publizierte NMR-Zuordnung von YAO ET AL.^[236] unter Hinzuziehen von HSQC, HMBC, NOESY und COSY-Spektren überprüft und bestätigt. Diese ist in Kapitel 6.5.5 in Tabelle 6-17 gegeben. Die relative und absolute Konfiguration des Analyten ist literaturbekannt und wurde mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmt.^[237]

Die Publikation von YAO ET AL. stellt die umfangreichste Charakterisierung von Curcumol **91** mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie dar, gibt eine Zuordnung der Protonen- (ausgenommen der diastereotopen) und Kohlenstoffsignale und eine qualitative Interpretation von NOESY-Spektren zur Bestimmung der räumlichen Struktur verschiedener Curcumol-Metabolite.^[236]

Es stellte sich daher die Frage, ob die räumliche Struktur des Curcumols **91** auch mittels NMR-spektroskopischen Methoden bestimmt werden kann und die Struktur in Lösung mit der des Festkörpers übereinstimmt. Zudem sollte mit Hilfe von RDCs die Zuordnung der diastereotopen Protonen möglich sein, welche nicht literaturbekannt ist. Zur Zuordnung der diastereotopen Protonen an C6 können bereits Informationen aus dem NOESY-Spektrum entnommen werden. So ist ein NOE-Signal von H7 zu H6b zu beobachten. Ansonsten sind aus dem NOESY-Spektrum wenig eindeutige Informationen zur räumlichen Struktur zu erhalten, da zum einen die

jeweiligen Protonen an C9 und C14 isochron sind und zum anderen, eine Vielzahl der Signale im Protonenspektrum auf Grund ähnlicher chemischer Verschiebungen überlappen (H1 mit H6a, H2a/b mit H11, H7 mit H3b und H12 mit H15).

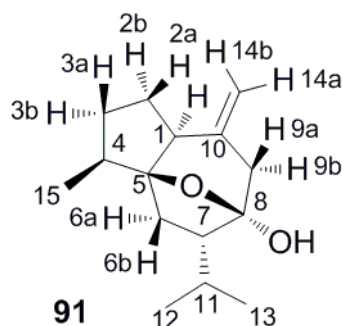


Abbildung 4-26: Struktur des Sesquiterpens (-)-Curcumol **91** mit der verwendeten Nummerierung der Atome.

Der Analyt **91** ist gut in CDCl_3 löslich und das Überlagerungsproblem im ^1H -NMR Spektrum kann durch Aufnahme eines HSQCs gelöst werden, da eine ausreichende chemische Verschiebungsdispersion in der Kohlenstoffdimension besteht. Somit sollte die Extraktion einer ausreichenden Anzahl an RDCs möglich sein. Anhand des Analyten **91** soll an dieser Stelle demonstriert werden, dass das neue Alignmentmedium zur RDC-basierten Strukturaufklärung genutzt werden kann. Zudem soll die räumliche Struktur des Analyten Curcumol **91** NMR-spektroskopisch bestätigt werden.

Zur Bestimmung der RDCs des Analyten **91** werden zunächst die isotropen Kopplungskonstanten $^1J_{\text{CH}}$ bestimmt. Diese, die anisotropen und dipolaren Kopplungskonstanten sowie Orientierungsparameter sind im experimentellen Teil der Arbeit zu finden (Kapitel 6.5.5 in Tabelle 6-18). Es werden 15 $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten und somit alle potentiell möglichen, außer den Kopplungskonstanten von C14-H14a und C14-H14b, die sich isochron verhalten, aus einem isotropen CLIP-HSQC^[37] Spektrum (vgl. Abbildung 4-27) erhalten. Das isotrope CLIP-Spektrum lässt bereits vermuten, dass im anisotropen Fall die Kopplungen zu den diastereotopen Protonen an C9 aufgrund der geringen chemischen Verschiebungsdifferenz nicht zugänglich sein werden. Auch die Signale C11-H11, C2-H2a und C2-H2b liegen sehr nah beieinander. Eventuell können die Kopplungen der diastereotopen Protonen an C2 daher besser aus einem F1-gekoppelten Spektrum erhalten werden.

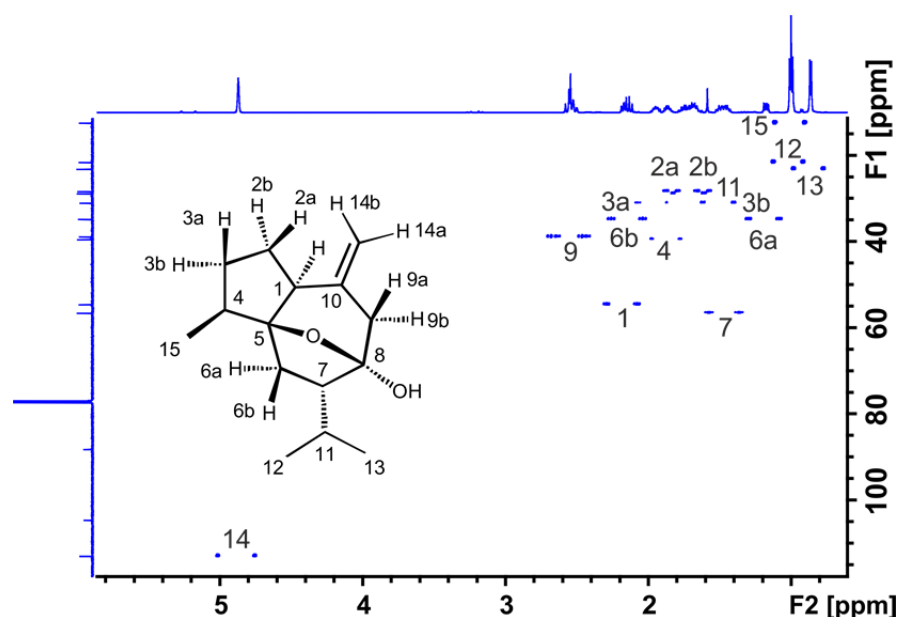


Abbildung 4-27: Isotropes CLIP-HSQC-Spektrum zur Extraktion der $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten von (-)-Curcumol **91** in CDCl_3 (300 K, 600 MHz).

Das anisotrope CLIP-HSQC Spektrum von Curcumol **91** in einer LLC-Phase aus PSMBDG **85** in CDCl_3 ($w_{\text{PSMBDG}} = 8.5 \text{ wt.-%}$, $|\Delta\nu_Q| = 317 \text{ Hz}$) ist in Abbildung 4-28 gezeigt. Im anisotropen Fall sinkt die Anzahl der extrahierbaren Kopplungskonstanten. Im Fall von C2-H2a, C2-H2b und C9-H9a und C9-H9b treten auf Grund der geringen chemischen Verschiebungsdifferenz der diastereotopen Protonen starke Kopplungen auf, die zu Signalartefakten führen und keine Extraktion der Kopplungskonstanten erlauben. Neben dem CLIP-Spektrum wurden auch F1-gekoppelte HSQC-Spektren sowie Spektren mit BIRD-Filter in F2 aufgenommen. Diese Spektren zeigten jedoch eine geringe Signalintensität, sodass zur Auswertung nur das gezeigte CLIP-Spektrum, das die beste Spektrenqualität aufwies, verwendet wurde. Wie bereits für IPC **9** beobachtet, ist auch im Fall von Curcumol **91** im anisotropen Spektrum eine Verbreiterung der Signale gegeben, die zu relativ großen Fehlern bei der Extraktion der Kopplungskonstanten führt.

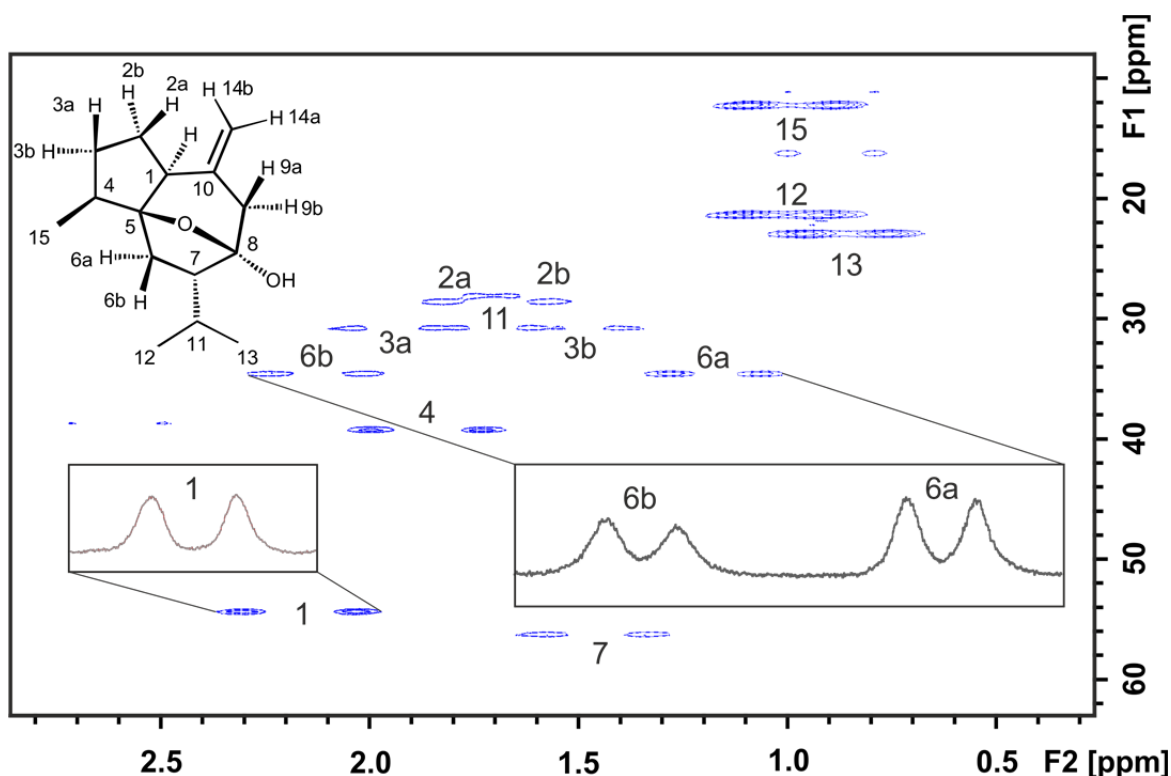


Abbildung 4-28: Anisotropes CLIP-HSQC-Spektrum zur Extraktion der $^1T_{CH}$ -Kopplungskonstanten von (-)-Curcumol **91** in einer LLC-Phase aus PSMBDG **85** in $CDCl_3$ (8.5 wt.-%, $|\Delta\nu_Q| = 317$ Hz). Zur Veranschaulichung der Spektrenqualität sind ausgewählte CLIP-Spuren dargestellt.

Die aus dem anisotropen CLIP-HSQC-Spektrum extrahierten Kopplungskonstanten $^1T_{CH}$ werden zur Berechnung der residualen dipolaren Kopplungen $^1D_{CH}$ verwendet. Von den elf erhaltenen RDCs werden letztlich acht für die Auswertung mit der Software RDC@hotFCHT eingesetzt. Die Kopplungskonstanten C11-H11, C12-H12 und C13-H13 werden nicht eingebracht, da sich deren Orientierung auf Grund der freien Rotation der Isopropylgruppe um die Bindung C7-C11 zeitlich mittelt und im Gegensatz zur symmetrischen CH_3 -Gruppe keine einfache Umrechnung z.B. in eine CC-Kopplungskonstante möglich ist.

Ein Strukturvorschlag des Analyten **91** wurde von SCHMIDTS basierend auf quantenchemischen Methoden (Dichtefunktionaltheorie) berechnet und die Atomkoordinaten der optimierten Struktur (vgl. Kapitel 6.5.5; Tabelle 6-20) in die Eingabedatei der RDC-Software eingebunden. Die willkürliche und aus den Hinweisen aus dem NOESY-Spektrum getroffene Zuordnung der diastereotopen Protonen H3a, H3b, H6a und H6b wurde überprüft. Dazu wurden alle vier möglichen Vertauschungsfälle evaluiert (vgl. Tabelle 4-6). Der beste Fit wurde für die dargestellte Zuordnung erhalten. Ein Vertauschen der Zuordnung der diastereotopen Protonen an C3 führt zu deutlich schlechteren Korrelationen. An dieser Stelle sei bemerkt, dass die Unterschiede (RMSD und Q-Wert) beim Vertauschen von H6a und H6b gering sind, da auch die beiden RDCs eine ähnliche Größenordnung (1.3 und 1.9 Hz) und relativ große Fehler aufweisen.

Tabelle 4-6: Überprüfung der diastereotopen Protonen an C3 und C6 von Curcumol **91** in einer LLC-Phase aus PSMBDG **85** in CDCl_3 .

Fit	Zuordnung	Parameter
1	3a, 3b 6a, 6b	RMSD 0.559 Hz
		Q 0.052
		Konditionszahl 10.157
2	3a, 3b 6a,6b vertauscht	RMSD 0.619 Hz
		Q 0.057
		Konditionszahl 10.938
3	3a, 3b vertauscht 6a, 6b	RMSD 2.084 Hz
		Q 0.193
		Konditionszahl 12.352
4	3a, 3b vertauscht 6a, 6b vertauscht	RMSD 1.838 Hz
		Q 0.170
		Konditionszahl 13.439

In Abbildung 4-29 sind die experimentellen RDCs (D_{exp}) gegen die theoretisch berechneten RDCs (D_{calc}) korreliert (Angabe der Orientierungsparameter in Kapitel 6.5.5 in Tabelle 6-19). Es wird ein guter Fit, zu erkennen an dem kleinen Q-Wert, erhalten. Somit passt der Strukturvorschlag zu den experimentell bestimmten RDCs. Die Güte des Fits zeigt zudem, dass die Annahme einer starren Molekülstruktur und die Beschreibung des Analyten mit Hilfe eines Konformers zulässig sind. Das neue Alignmentmedium erlaubt die Extraktion einer ausreichenden Anzahl an RDCs, um die räumliche Struktur des Analyten Curcumol **91** zu bestätigen.

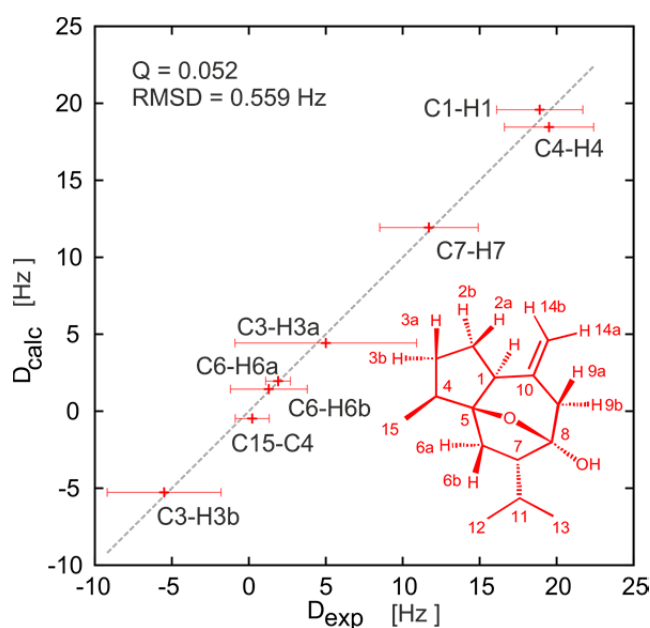


Abbildung 4-29: Korrelation der experimentell bestimmten D_{exp} und basierend auf dem Strukturvorschlag berechneten RDC-Werte D_{calc} für (-)-Curcumol **91** in einer Phase aus PSMBDG **85** und CDCl_3 ($w_{\text{Polymer}} = 8.5 \text{ wt.-%}$, $|\Delta\nu_Q| = 317 \text{ Hz}$).

Zudem konnte durch das Vertauschen der diastereotopen Protonen an C3 und C6 gezeigt werden, dass eine richtige Zuordnung dieser Protonen getroffen wurde (vgl. Tabelle 4-6). Die mittels RDC bevorzugte Zuordnung der Protonen an C6 ist stimmig zu den Hinweisen aus dem NOESY-Spektrum.

Der weitere mögliche Ansatz, die diastereotopen Protonen für die Berechnung des Alignmenttensors zunächst nicht zu berücksichtigen, um basierend auf dem Alignmenttensor zu erwartende Kopplungskonstanten zu berechnen und vorherzusagen, konnte aufgrund der geringen RDC-Datenmenge nicht durchgeführt werden. Um die Anzahl der RDCs zu erhöhen, könnten zusätzlich langreichweitige dipolare Kopplungskonstanten bestimmt werden. Auch die Aufnahme von *pure shift* NOESY-Spektren könnte bei der Zuordnung der übrigen diastereotopen Protonen helfen und die Aussagen aus der RDC-Analyse ergänzen.

RDC-Strukturanalyse von 6- α -Methylprednisolon **92**

Als weiterer Analyt wurde das Steroid 6- α -Methylprednisolon **92** (vgl. Abbildung 4-30) gewählt. Auch hier vereinfachte die rigide Struktur des Analyten **92** die Auswertung der RDCs. Anhand der Analyse des Steroids **92** soll gezeigt werden, dass auch komplexere Analyten in dem neuen Alignmentmedium basierend auf PSMBDG **85** untersucht werden können und das Medium mit verschiedenen Analyten kompatibel ist. Mithilfe von RDCs soll die Zuordnung der diastereotopen Protonen überprüft und die dreidimensionale Struktur des Analyten bestätigt werden.

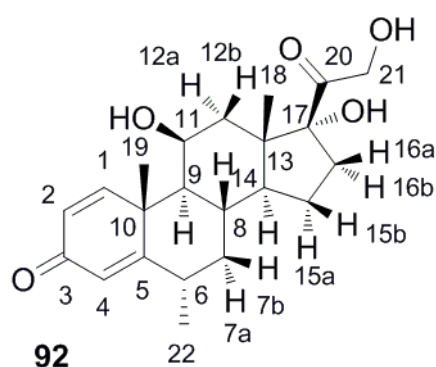


Abbildung 4-30: Struktur des Steroids Methylprednisolon **92** mit der verwendeten Nummerierung der Atome.

Der Analyt **92** wies nur eine sehr geringe Löslichkeit in CDCl_3 auf, daher wurde auf das polarere Lösungsmittel $\text{THF-}d_8$ ausgewichen. In diesem Lösungsmittel wurden auswertbare isotrope Spektren erhalten. Zudem ist bekannt, dass das Polymer PSMBDG **85** in $\text{THF-}d_8$ flüssigkristalline Phasen ausbildet (vgl. Kapitel 4.3), die aufgrund der benötigten Polymerkonzentration vermutlich jedoch eine relativ starke Orientierung des Analyten **92** und im Fall von (-)-IPC **9** in einer PSMBLG **79**-Phase in $\text{THF-}d_8$ eine zu starke Orientierung induzieren.

Für den Analyten 6- α -Methylprednisolon **92** ist keine NMR-Zuordnung literaturbekannt. Daher wurde die Zuordnung mit Hilfe von HSQC, HMBC, COSY und NOESY-Spektren in Anlehnung an eine Zuordnung von Prednisolon, dem entsprechenden Steroid ohne Methylierung an C6, basierend auf NMR-Daten in einem Lösungsmittelgemisch aus 8% DMSO und CDCl₃,^[238] durchgeführt. Alle Signale konnten auf diese Weise zugeordnet werden (vgl. hierzu Kapitel 6.5.6, Tabelle 6-21). Die Unterscheidung der diastereotopen Protonen (α - oder β -ständig) wurde in Anlehnung der Zuordnung des Prednisolons^[238] und auf Basis des NOESY-Spektrums getroffen.

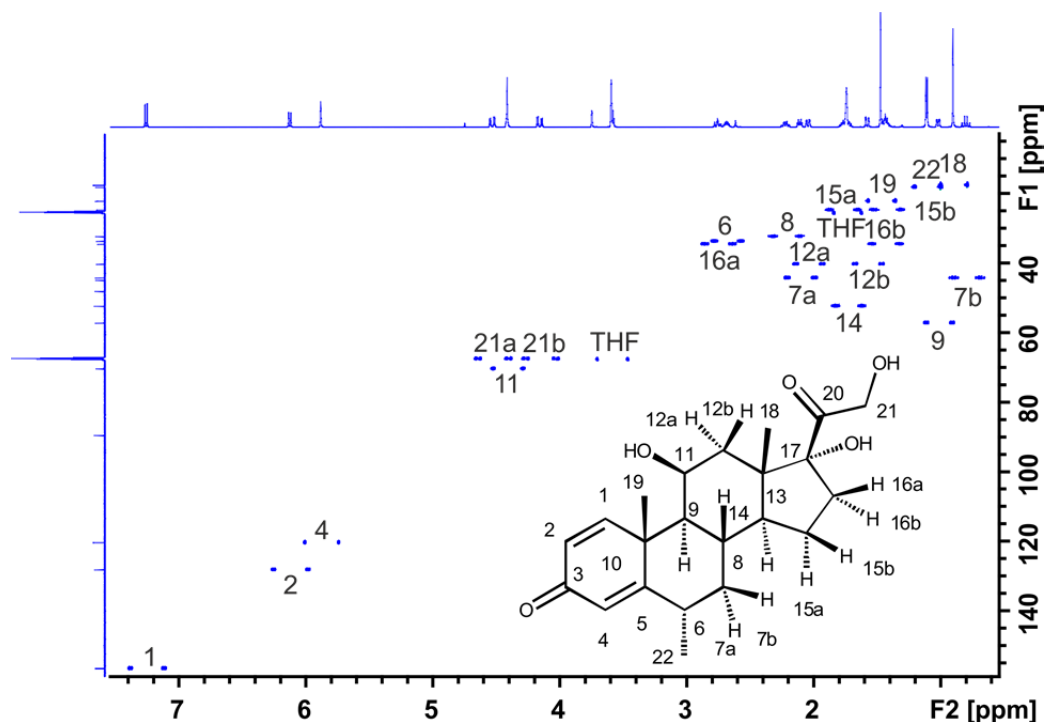


Abbildung 4-31: Isotropes CLIP-HSQC Spektrum zur Extraktion der $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten des Methylprednisolons **92** in THF- d_8 (300 K, 600 MHz).

Aus dem isotropen CLIP-HSQC-Spektrum (vgl. Abbildung 4-31) waren alle potentiellen $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten zugänglich. Zur Bestimmung der anisotropen Kopplungskonstanten $^1T_{\text{CH}}$ wurde der Analyt **92** im Anschluss in eine LLC-Phase des Polymers PSMBDG **85** in THF- d_8 mit einer Massenkonzentration von 14.0 wt.-% eingebracht ($|\Delta\nu_Q| = 19.8$ Hz; kleinere Aufspaltung der O-ständigen Methylengruppe). Aus dem anisotropen CLIP-HSQC (vgl. Abbildung 4-32) konnten 17 Kopplungskonstanten extrahiert werden. Wie bereits dargelegt, erforderte die Verwendung des Lösungsmittels THF- d_8 jedoch eine relativ hohe Konzentration des Polymers, um eine homogen anisotrope Umgebung zu gewährleisten. Dementsprechend wurden breite Signale beobachtet (vgl. Abbildung 4-32). Für die extrahierten Kopplungskonstanten wurden daher relativ große Fehler angenommen. Alle Kopplungskonstanten sind in Kapitel 6.5.6 in Tabelle 6-22 zusammengestellt.

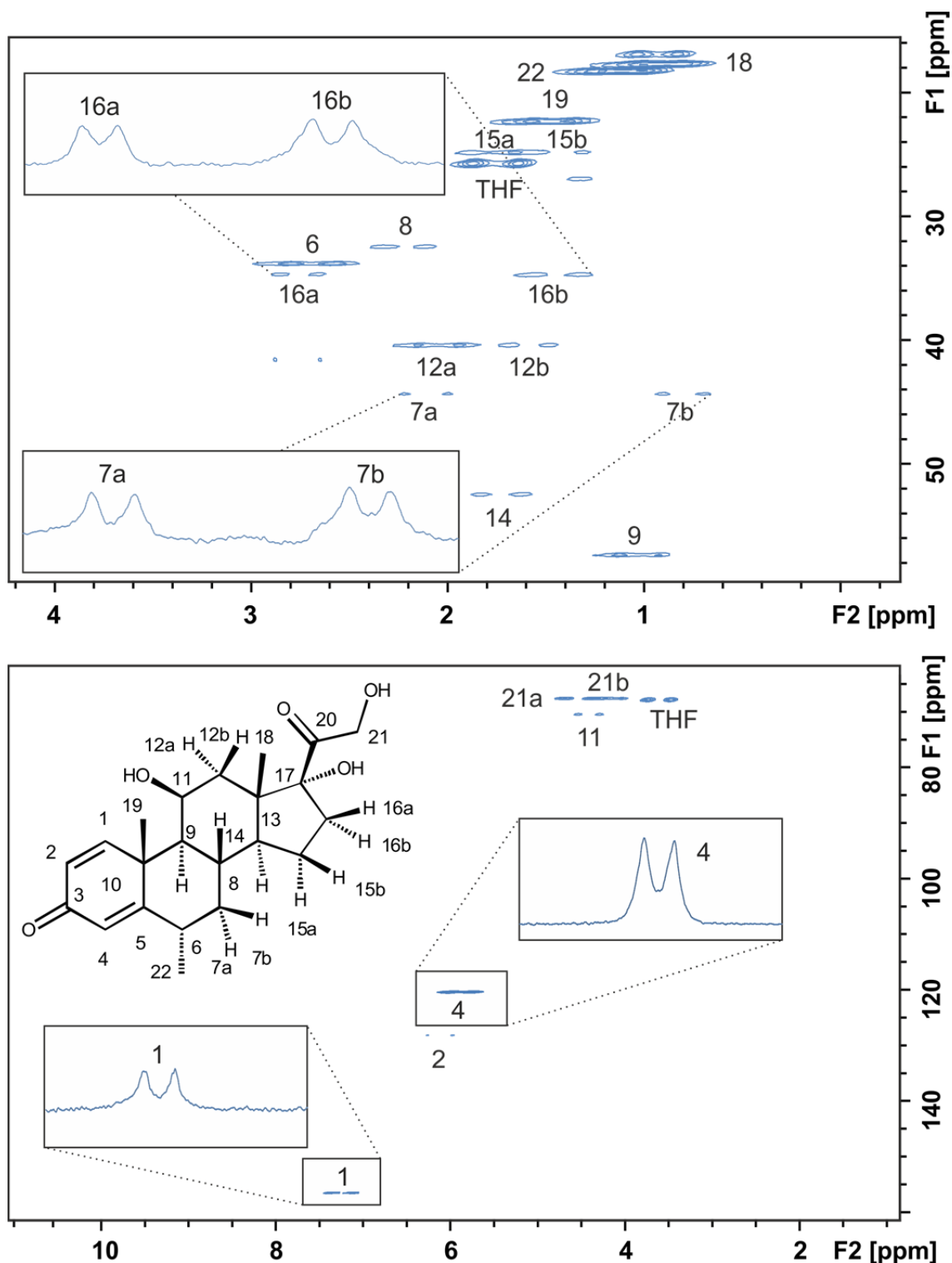


Abbildung 4-32: Vergrößerungen aus dem anisotropen CLIP-HSQC-Spektrum zur Extraktion der $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten von Methylprednisolon **92** in einer LLC-Phase aus PSMBDG **85** in THF- d_8 (14.0 wt.-%; $|\Delta\nu_Q| = 19.8$ Hz; O-ständige Methylengruppe). Für einen Eindruck der Spektrenqualität sind ausgewählte CLIP-Spuren dargestellt.

Ein Strukturvorschlag des Analyten **92** wurde auch hier von SCHMIDTS basierend auf quantenchemischen Methoden (Dichtefunktionaltheorie) berechnet und die Atomkoordinaten der optimierten Struktur (vgl. Kapitel 6.5.6; Tabelle 6-24) in die Eingabedatei der RDC-Software eingebunden.

Die experimentellen RDCs (D_{exp}) stimmen gut mit den theoretisch berechneten RDCs (D_{calc}) überein. Der Fit der experimentellen gegen die theoretisch berechneten RDCs ist in Abbildung 4-33 gezeigt und die Orientierungsdaten sind in Kapitel 6.5.6 in Tabelle 6-23 gegeben. Somit ist selbst mit der geringen Anzahl an RDCs die Verifizierung der räumlichen Struktur des Analyten **92** mit Hilfe des neuen Alignmentmediums, PSMBDG **85** in THF- d_8 , möglich. Zudem wird die Robustheit der Methode veranschaulicht. Selbst die Auswertung der breiten Signale führt letztlich zu einem annehmbaren RDC@hotFCHT-Fit.

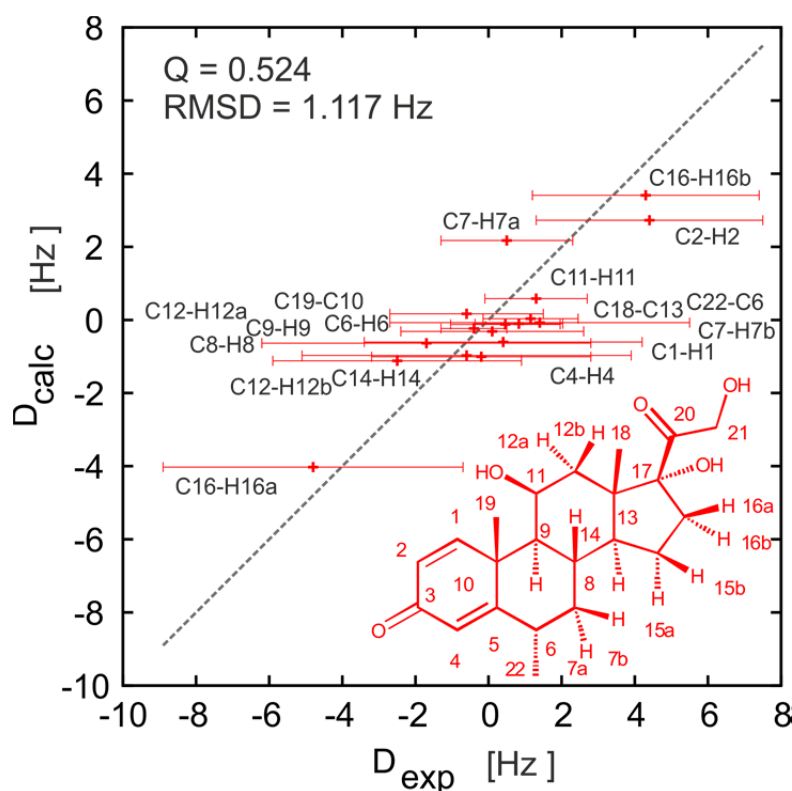


Abbildung 4-33: Korrelation der experimentell bestimmten D_{exp} und basierend auf dem Strukturvorschlag berechneten RDC-Werte D_{calc} für Methylprednisolon **92** in einer Phase aus PSMBDG **85** und THF- d_8 (14.0 wt.-%; $|\Delta\nu_Q| = 19.8$ Hz; kleinere Aufspaltung der O-ständigen Methylengruppe).

Die Betrachtung der RDCs für Methylprednisolon **92** (vgl. Abbildung 4-33) verdeutlicht, dass eine Vielzahl dieser gleich groß ist bzw. in der gleichen Größenordnung liegt. Die entsprechenden CH-Bindungen (axial zum Ring) liegen somit parallel vor. Ein Vergleich mit der räumlichen Struktur (vgl. Abbildung 4-34) zeigt, dass dies mit den Erwartungen übereinstimmt.

Parallele CH-Bindungen sind in der Abbildung, welche den verwendeten berechneten Strukturvorschlag des Analyten **92** zeigt, durch Pfeile veranschaulicht.

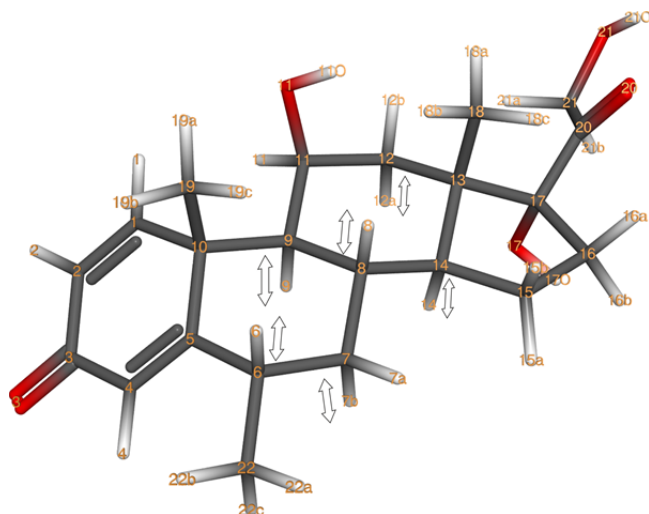


Abbildung 4-34: Räumliche berechnete Struktur von Methylprednisolon **92**, die als Strukturvorschlag verwendet wurde. Einige der CH-Bindungsvektoren stehen parallel zueinander. Für diese CH-Bindungen werden gleich große RDCs erhalten.

Untersuchung der enantiodifferenzierenden Eigenschaften von PSMBDG **85**

Nachdem für die beiden Polymere PSMBLG **79** und PSMBDG **85** gezeigt werden konnte, dass diese als Orientierungsmedien zur Messung residualer dipolarer Kopplungen verschiedener Analyten verwendet werden können, sollte nun die enantiodifferenzierende Wirkung dieser neuartigen Alignmentmedien bzgl. der Enantiomere von IPC **9** untersucht werden.

Dazu wurden möglichst gleiche Proben der Enantiomere in LLC-Phasen basierend auf PSMBDG **85** in CDCl_3 präpariert (Details sind im Experimentellen Teil in Kapitel 6.5.1 in Tabelle 6-13 gegeben). Es wurden jeweils neun RDC-Werte $^1J_{\text{CH}}$ (alle außer C7-H7a und C7-H7b) erhalten, die für den Fit in RDC@hotFCHT verwendet wurden. Alle Kopplungskonstanten sind in Kapitel 6.5.7 in Tabelle 6-25 und Tabelle 6-26 gegeben. Für beide Enantiomere wurde eine gute Korrelation der experimentellen Werte (D_{exp}) zu den theoretisch berechneten (D_{calc}) erhalten (vgl. Abbildung 4-35). Die Orientierungsparameter sind in Kapitel 6.5.7 in Tabelle 6-27 aufgeführt.

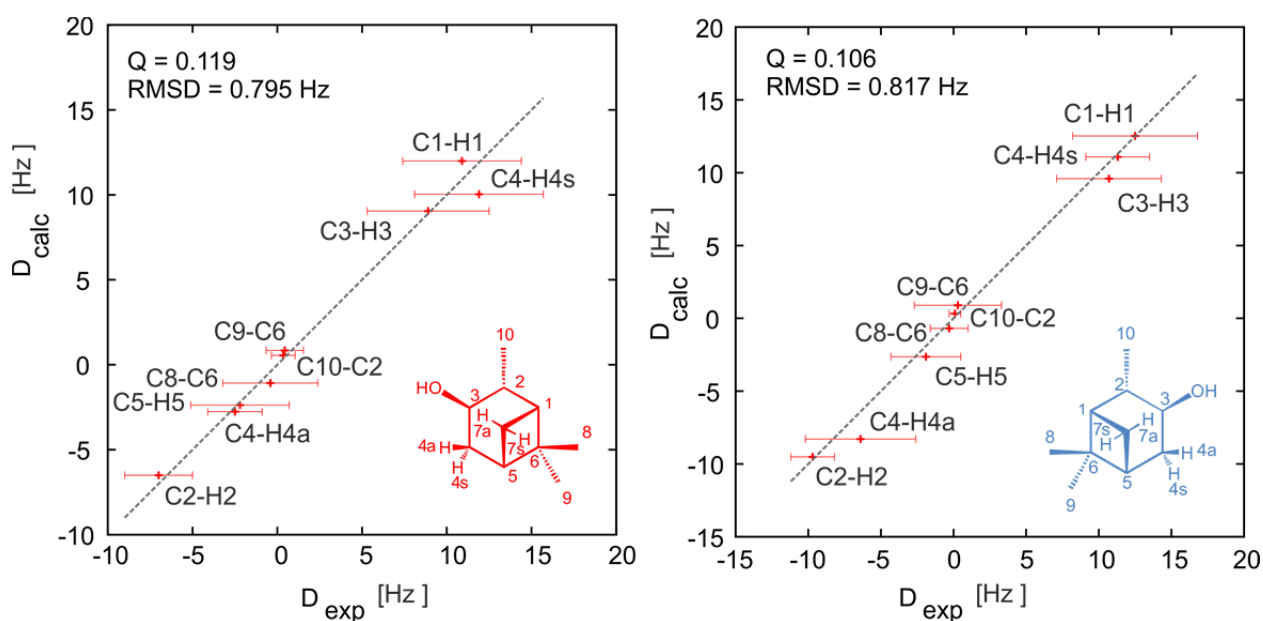


Abbildung 4-35: Korrelation der experimentell bestimmten RDCs (D_{exp}) und basierend auf dem Strukturvorschlag berechneten RDC-Werte (D_{calc}) für (-)-IPC **9** (links) und (+)-IPC **ent9** (rechts) in einer LLC-Phase aus PSMBDG **85** und CDCl_3 ; $|\Delta\nu_Q| = 315$ Hz.

In Abbildung 4-36 sind die RDC-Werte der beiden Enantiomere aufgetragen. Die Unterschiede zwischen den RDCs der beiden Proben sind erstes Indiz für ein enantiodifferenzierendes Verhalten des auf PSMBDG **85** basierten Orientierungsmediums. Die geringen Unterschiede deuten bereits auf einen geringen enantiodifferenzierenden Effekt hin.

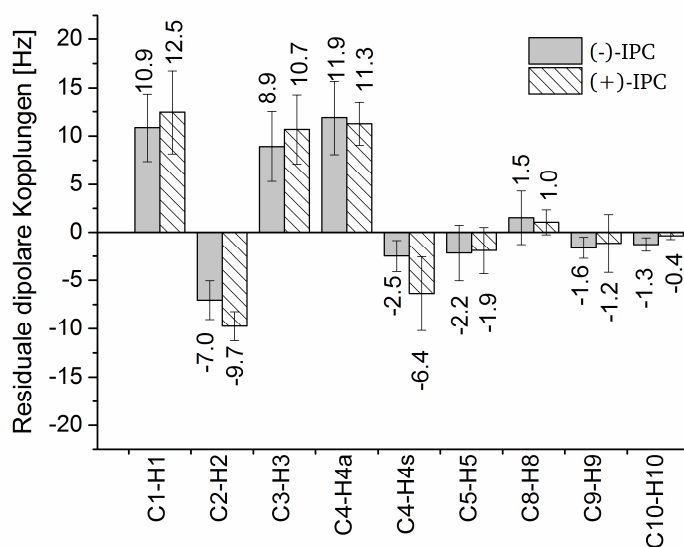


Abbildung 4-36: Vergleich der RDCs von (-)-IPC **9** und (+)-IPC **ent9** in LLC-Phasen aus PSMBDG **85** und CDCl_3 ; $|\Delta\nu_Q| = 315$ Hz.

Im nächsten Schritt werden zum Vergleich der unterschiedlich induzierten Orientierung der beiden Enantiomere **9** in dem Alignmentmedium, PSMBDG **85** in CDCl_3 , die Eigenvektoren der Alignmenttensoren, die die Orientierung dieser in dem Medium beschreiben, berechnet. Diese sind graphisch in Abbildung 4-37 dargestellt. Der Winkel β zwischen den beiden Orientierungen der Enantiomere **9** beträgt 16.6° . Das Alignmentmedium, PDMBLG **79** in CDCl_3 , weist somit enantiodifferenzierende Eigenschaften auf. Die Stärke des enantiodifferenzierenden Effekts ist etwas größer als die des PBLGs **2** ($\beta = 8.1^\circ$)^[105].

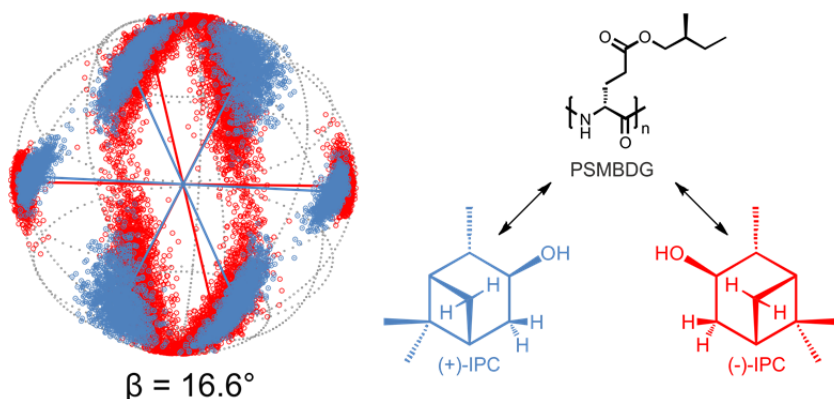


Abbildung 4-37: Mittlere Orientierungen von (-)-IPC **9** und (+)-IPC **ent-9** in einer PSMBDG **85** basierten LLC-Phase in CDCl_3 .

Untersuchung der enantiodifferenzierenden Eigenschaften von PSMBLG 79

Analog zu PSMBDG **85** wurde auch die enantiodifferenzierende Wirkung des Polymers PSMBLGs **79** in Bezug auf die Enantiomere des IPCs **9** bestimmt. Wiederum wurden RDCs für (-)-IPC **9** und (+)-IPC **ent-9** in PSMBLG **79** basierten LLC-Phasen in CDCl_3 gemessen (vgl. hierzu Tabelle 6-13). Auch hier wurde für beide RDC-Datensätze der beiden Enantiomere gute Fits erhalten (vgl. Abbildung 4-38). Die RDC-Daten für (+)-IPC **ent-9** wurden auf die gleiche Quadrupolaufspaltung der anderen Probe ($|\Delta\nu_Q| = 318 \text{ Hz}$) skaliert. Alle Kopplungskonstanten (Tabelle 6-28 bzw. Tabelle 6-29) und Orientierungsdaten (Tabelle 6-30) sind in Kapitel 6.5.8 aufgeführt.

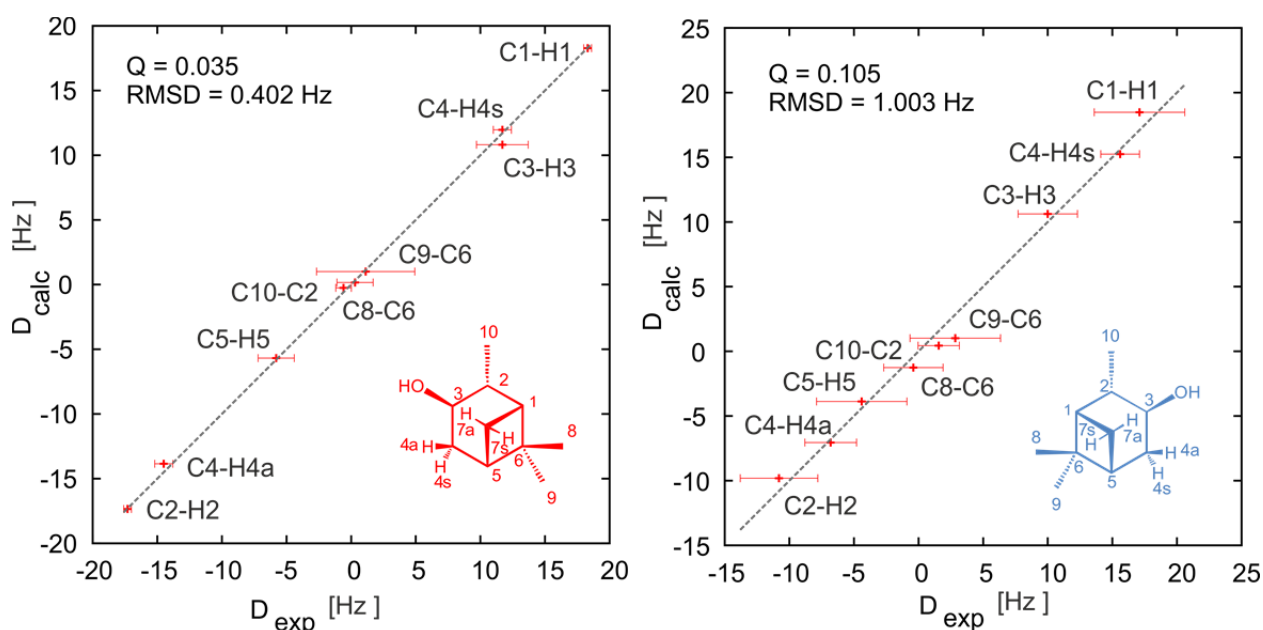


Abbildung 4-38: Korrelation der experimentell bestimmten RDCs (D_{exp}) und basierend auf dem Strukturvorschlag berechneten RDC-Werte (D_{calc}) für (-)-IPC **9** (links) und (+)-IPC **ent-9** (rechts) in einer Phase aus PSMBLG **79** und CDCl_3 ; $|\Delta\nu_Q| = 318 \text{ Hz}$.

In Abbildung 4-39 sind wiederum die RDC-Werte der beiden Enantiomere **9** zum direkten Vergleich gegenübergestellt. Hier sind Unterschiede, die außerhalb der Fehlergrenzen liegen, zwischen den beiden Enantiomeren **9** auszumachen. Die Enantiodifferenzierung scheint im Fall von IPC **9** in PSMBLG **79** größer zu sein.

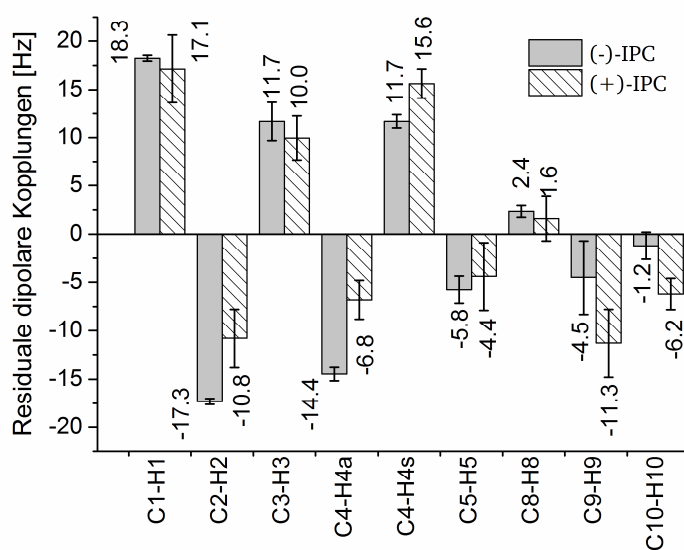


Abbildung 4-39: Vergleich der RDCs von (-)-IPC **9** und (+)-IPC **ent-9** in einer LLC aus PSMBLG **85** und CDCl_3 ; $|\Delta\nu_Q| = 318 \text{ Hz}$.

Die mittlere Orientierung der IPC-Enantiomere **9** in dem Medium ist in Abbildung 4-40 gezeigt. Die Unterschiede in der induzierten Orientierung für (-)-IPC **9** und (+)-IPC **ent-9** im PSMBLG **79** basierten Alignmentmedium, ist direkt erkenntlich. Der Winkel β , der als Maß für die Enantiodifferenzierung dient, beträgt hier 23.4° . Auch im Fall der PSMBLG **79** basierten LLC-Phase in CDCl_3 wurde somit Enantiodifferenzierung nachgewiesen. Die Enantiodifferenzierung dieses Polymers **79** im Vergleich zu der des anderen diastereomeren Polymers PSMBDG **85** wird im nächsten Kapitel diskutiert. Zudem werden die Orientierungseigenschaften der neuen Alignmentmedien PSMBLG **79** und PSMBDG **85** zu denen der etablierten Alignmentmedien PBLG **2** und PELG **3** in Bezug gestellt.

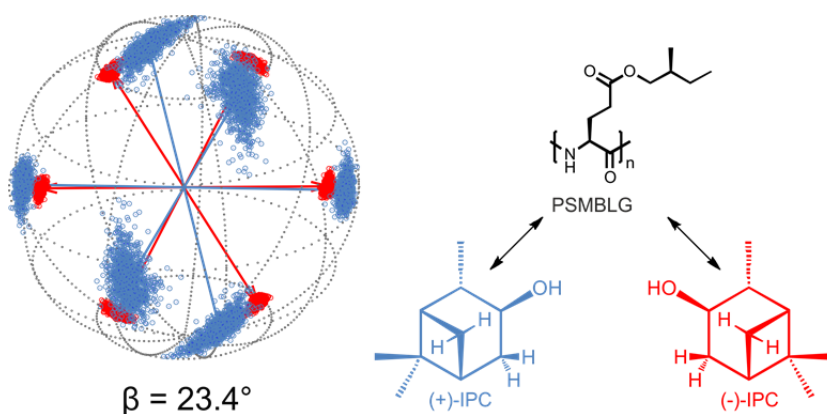


Abbildung 4-40: Mittlere Orientierungen von (-)-IPC **9** und (+)-IPC **ent-9** in einer PSMBLG **79** basierten LLC-Phase.

Untersuchung der Orientierung in den diastereomeren Polymeren

Zur weiteren Betrachtung, welche Einflüsse die chirale Seitenkette auf den Orientierungsprozess hat, soll die Orientierung des gleichen Enantiomers (z.B. (-)-IPC **9**) in den diastereomeren Polymeren PSMBLG **79** und PSMBDG **85** betrachtet werden.

Da die chirale Seitenkette der beiden Polymere die gleiche Konfiguration (*S*) aufweist, kann auf diese Weise ein Einblick über die Rolle der Seitenkette gegenüber der des Polymerrückgrats in Bezug auf den Enantiodifferenzierungsprozess gewonnen werden. Spielt die Seitenkette keine Rolle, kann man mutmaßen, dass die unterschiedlichen induzierten Orientierungen auf Interaktionen mit der jeweiligen Helix unterschiedlicher Gängigkeit zurückzuführen sind.

Im Fall von (+)-IPC **ent-9** in PBLG **2** und PBDG **ent-2** verglichen mit (-)-IPC **9** in den beiden enantiomeren Polymeren, führen diastereomorphe Wechselwirkungen mit beiden Helixkonfigurationen zu derselben Enantiodifferenzierung. Durch die Verwendung eines racemischen Polymergemisches (PBDG **ent-2**/PBLG **2**: 1:1) konnte zudem gezeigt werden, dass in diesem Fall keine Enantiodifferenzierung beobachtet wird.^[105] Im Fall von diastereomeren

Polymeren wie PSMBLG **79** und PSMBDG **85** wäre grundsätzlich, wenn die Interaktionen mit der Seitenkette unerheblich sind, ebenfalls die gleiche Enantiodifferenzierung zu erwarten.

Die Orientierungen von (-)-IPC **9** in den beiden Polymeren PSMBLG **79** und PSMBDG **85** ist allerdings deutlich voneinander verschieden (vgl. Abbildung 4-41a). Der generalisierte Winkel β zwischen den beiden Orientierungen beträgt 28.9° . Im Fall von (+)-IPC **ent-9** sind die beiden induzierten Orientierungen in PSMBDG **79** und PSMBLG **85** hingegen ähnlicher und der Winkel β ist mit 11.9° kleiner (vgl. Abbildung 4-41b). Die beiden Orientierungsmedien PSMBDG **79** und PSMBLG **85** wirken somit als diastereomere Alignmentmedien.

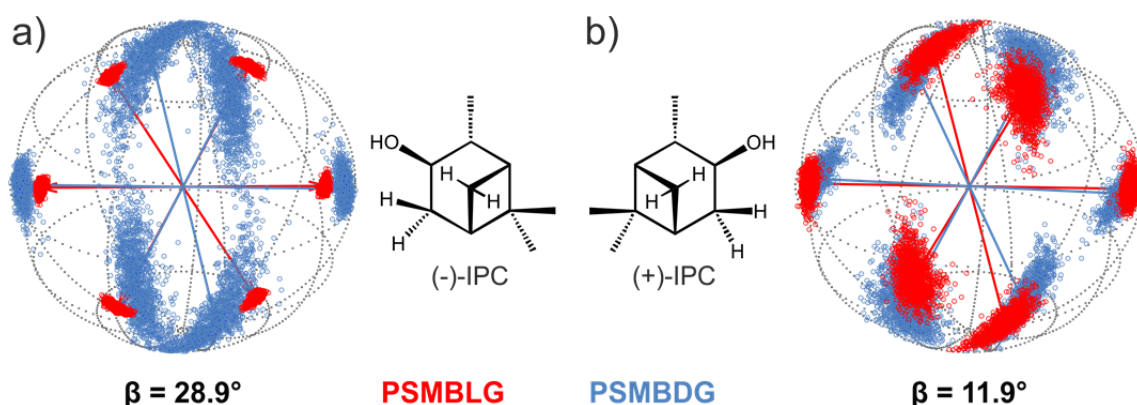


Abbildung 4-41: a) Mittlere Orientierungen von (-)-IPC **9** und b) (+)-IPC **ent-9** in LLC-Phasen von PSMBDG **85** in CDCl_3 ($|\Delta v_Q| = 315 \text{ Hz}$) und von PSMBLG **79** in CDCl_3 ($|\Delta v_Q| = 318 \text{ Hz}$).

Dementsprechend scheint die Chiralität der Seitenkette Anteil an der verschiedenen Enantiodifferenzierung von (+)-IPC **ent-9** und (-)-IPC **9** in den beiden diastereomeren Polymeren zu haben. In einem Fall tritt eine Verstärkung des Effekts der Helix durch die chirale Seitenkette (*matched case*) und im anderen Fall eine Abschwächung (*mismatched case*) auf.

Auch die Orientierung in dem synthetisierten Polymer **86** mit der racemischen Seitenkette könnte Aufschluss auf die Einflüsse der Chiralität der Seitenkette liefern. Das synthetisierte Polymer **86** zeigte jedoch kein flüssigkristallines Verhalten, sodass die Orientierungseigenschaften dieses Polymers nicht charakterisiert werden konnten. Zudem müsste noch überprüft werden, ob die Seitenkette in der Tat in einem racemischen Verhältnis vorliegt.

Des Weiteren könnten die Enantiomere in einem racemischen Gemisch der links- und rechtsgängigen Helix orientiert werden (PSMBLG **79** / PSMBDG **85**: 1:1). In einem solchen Orientierungsmedium wäre der enantiodifferenzierende Effekt der Helix herausgemittelt, sodass Unterschiede in der Orientierung der Enantiomere auf die diastereomorphen Wechselwirkungen mit der chiralen Seitenkette zurückzuführen wären. Alternativ könnte eine Simulation der Interaktionen mit dem Polymer weiterhelfen, um weitergehende Informationen zum Orientierungsprozess zu erhalten.

Diskussion der enantiodifferenzierenden Eigenschaften von PSMBLG 79 und PSMBDG 85

Beide synthetisierten helikal chiralen Polymere **79** und **85** wurden hinsichtlich ihrer enantiodifferenzierenden Wirkung in Bezug auf IPC **9** untersucht. Die induzierten Orientierungen von (+)-IPC **ent-9** und (-)-IPC **9** in Phasen der beiden diastereomeren Polymere **79** und **85** wurden bestimmt und sollen nun miteinander verglichen werden (für eine Übersicht der berechneten Winkel vgl. Tabelle 4-7). Für beide neuen Alignmentmedien wurde Enantiodifferenzierung nachgewiesen. Dabei unterschied sich die Stärke der Enantiodifferenzierung mit dem Wechsel der Helixkonfiguration bei gleicher Konfiguration der Seitenkette.

Im Fall von PSMBLG **79** wurde eine größere Enantiodifferenzierung beobachtet als im Fall von PSMBDG **85**. Dies lässt darauf schließen, dass die Chiralität der Seitenkette Einfluss auf die Enantiodifferenzierung hat. Wie vermutet, wirkt sich in einem Fall, die Implementierung der chiralen Seitenkette konstruktiv (PSMBLG **79**, *matched case*) und im anderen Fall destruktiv auf die Enantiodifferenzierung (PSMBDG **85**, *mismatched case*) aus.

Tabelle 4-7: Zusammenstellung aller berechneten β -Winkel für IPC **9** in LLC-Phasen der verschiedenen Polyglutamate in CDCl_3 .

Analyt	Alignmentmedium	Winkel β	Stereochemische Beziehung
(+)-IPC ent-9 und (-)-IPC 9	PSMBDG 85	16.6°	Enantiomere Analyten
(+)-IPC ent-9 und (-)-IPC 9	PSMBLG 79	23.4°	Enantiomere Analyten
(-)-IPC 9	PSMBLG 79 und PSMBDG 85	28.9°	Diastereomere Polymere
(+)-IPC ent-9	PSMBLG 79 und PSMBDG 85	11.9°	Diastereomere Polymere
(+)-IPC ent-9 und (-)-IPC 9	PBLG 2	8.1° ^[a]	Enantiomere Analyten
(+)-IPC ent-9 und (-)-IPC 9	PELG 3	29.6° ^[b]	Enantiomere Analyten

[a] Winkel entnommen aus Lit.^[105]

[b] Winkel entnommen aus Lit.^[1]

Es konnte somit durch die Synthese des PSMBLGs **79** ein neues enantiodifferenzierend wirkendes Polyglutamat als Alignmentmedium entwickelt werden. Dieses zeigt im Vergleich zu den bekannten Alignmentmedien PBLG **2** eine höhere Enantiodifferenzierung. Der Winkel β liegt mit 23.4° deutlich über dem des PBLGs **2** (8.1°).^[105] Für das diastereomere Polymer PSMBDG **85** ist der Winkel β mit 16.6° hingegen in einer vergleichbaren Größenordnung wie im Fall des PBLGs **2**.

Der enantiodifferenzierende Effekt des PELGs **3** in Bezug auf IPC **9** ist jedoch nach wie vor am größten. Hier beträgt der Winkel β 29.6°.^[1]

Das angestrebte Ziel, durch die Implementierung einer chiralen Seitenkette eine stärkere enantiodifferenzierende Wirkung als die der etablierten Polyglutamate PBLG **2** und PELG **3** zu generieren, wurde somit nicht erreicht. Dies könnte unter anderem auf die Polarität des betrachteten Analyten IPC **9** zurückzuführen sein. Das zusätzlich eingebaute stereogene Zentrum der synthetisierten Polyglutamate **79** und **85** ist Teil einer apolaren aliphatischen Seitenkette. Der Analyt Isopinocampheol **9** bietet aufgrund der Hydroxylgruppe jedoch das Potential über Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Orientierungsmedium zu wechselwirken. Dies könnte Wechselwirkungen zum helikalen Peptidrückgrat der Homopolyglutamate PSMBLG **79** und PSMBDG **85** fördern. Diese stehen in Konkurrenz zu Wechselwirkungen mit der chiralen Seitenkette. Eventuell ist somit die Implementierung eines chiralen als Wasserstoffbrückenakzeptor wirkenden Zentrums in der Seitenkette notwendig, um diastereomorphe Wechselwirkungen der Seitenkette mit einem Analyten wie IPC **9** zu fördern. Da für PELG **3** der größte Winkel erhalten wurde, wird deutlich, dass der sterische Anspruch der Seitenkette und damit verbunden die Zugänglichkeit des Analyten zum helikalen Polymerrückgrat ausschlaggebend für die enantiodifferenzierende Wirkung des Alignmentmediums zu sein scheint. Die enantiodifferenzierenden Eigenschaften aller betrachteten Polyglutamat basierten Alignmentmedien in Bezug auf IPC **9** sind in Abbildung 4-42 zusammengefasst.

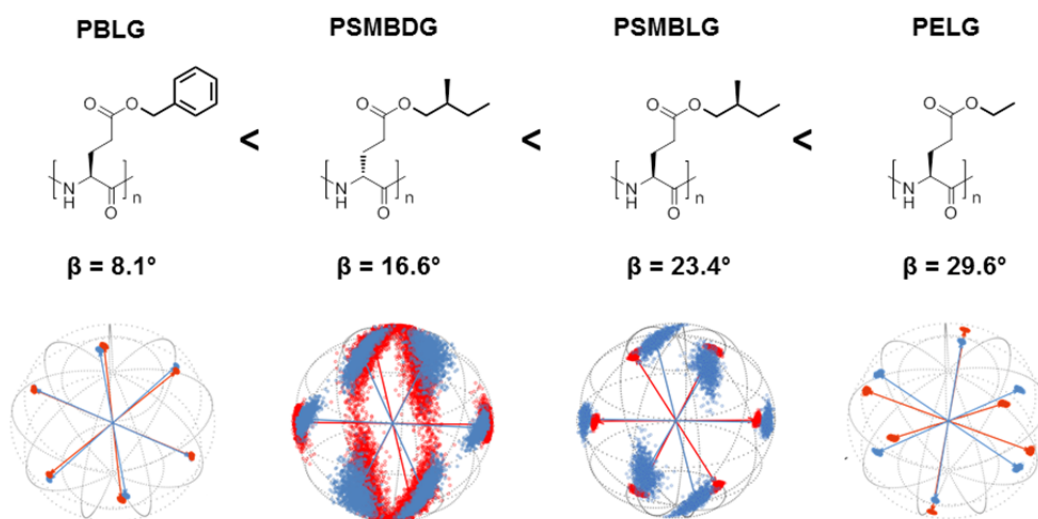


Abbildung 4-42: Vergleich der enantiodifferenzierenden Wirkung von IPC **9** der neu eingeführten Polymere PSMBLG **79** und PSMBDG **85** in Bezug zu den etablierten Polyglutamaten PBLG **2** und PELG **3**.

Zur Überprüfung des Einflusses der Konfiguration der chiralen Seitenkette, wäre die Synthese von diastereomeren Polymeren mit beiden Konfigurationen eines Alkohols erstrebenswert.

Die (*R*)-Konfiguration des verwendeten Alkohols **82** ist jedoch nicht kommerziell zugänglich, sodass die Glutaminsäure **7** bzw. *ent*-**7** mit dem racemischen Alkohol *rac*-**82** verestert werden müsste, um dann die beiden Diastereomere zu trennen.

Alternativ könnte ein anderer Alkohol gewählt werden. Als Beispiel sei hier (*S*)-Citronellol **93** zu nennen. Die andere Konfiguration dieses Alkohols *ent*-**93** (*R*-konfiguriert) kann durch Ringöffnung des Naturstoffs (*R*)-Pulegon **94** erhalten werden (vgl. Abbildung 4-43). Versuche zur Synthese dieses Alkohols und die Derivatisierung dieser wurden im Rahmen einer von mir betreuten Bachelorarbeit von ALCARAZ-JANSEN bearbeitet.^[239] Das stereogene Zentrum dieses Alkohols **93** ist jedoch um eine weitere CH₂-Gruppe von der Hydroxylgruppe verschoben. Es ist davon auszugehen, dass dies wiederum Einfluss auf das Orientierungsverhalten haben wird. Da die Synthese einer Citronellol-modifizierten Polyglutaminsäure wiederum mit großem Aufwand verbunden sein wird, könnte es sinnvoll sein, die Interaktionen eines Analyten mit dem Alignmentmedium zunächst theoretisch zu berechnen. Um das finale Ziel, Absolutkonfigurationen, basierend auf der enantiodifferenzierenden Orientierung in chiralen Alignmentmedien, bestimmen zu können, zu erreichen, ist ohnehin eine theoretische Voraussage der Orientierung unabdingbar.

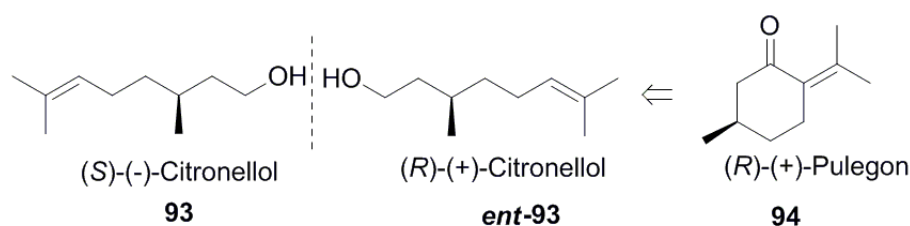


Abbildung 4-43: Alternative chirale Alkohole mit stereogenem Zentrum.

4.5.3. Zusammenfassung und Diskussion der Orientierungseigenschaften der untersuchten Polyglutamate

Basierend auf der guten Löslichkeit der Polyglutamatderivate in organischen Lösungsmitteln eignen sich diese sehr gut als Orientierungsmedien kleiner organischer Moleküle. Vergleiche der etablierten Polyglutamate PBLG **2**, PELG **3** und der neu eingeführten Derivate PSMBLG **79** und PSMBDG **85** zeigen, dass für alle Polyglutamatderivate flüssigkristallines Verhalten beobachtet wurde und LLC-Phasen dieser Polymere zur Bestimmung von RDCs genutzt werden konnten. Der induzierte Orientierungsgrad der Alignmentmedien und damit verbunden die Spektrenqualität der anisotropen Phasen hängt dabei maßgeblich vom Aspektverhältnis der stäbchenartigen

Polymere ab. Ausschlaggebend für einen gewünschten geringen Orientierungsgrad ist somit vor allem die Kettenlänge der Polymere.

Aus den enantiodifferenzierenden Untersuchungen des IPCs **9** in verschiedenen Polyglutamat-basierten LLC-Phasen können Erkenntnisse bzgl. des Einflusses der Seitenkette auf die Enantiodifferenzierung abgeleitet werden. Zum einen hat sich gezeigt, dass der Einbau eines weiteren chiralen Zentrums nicht zwingend zu mehr bzw. stärkeren diastereomorphen Wechselwirkungen führt. Jedoch spielt die Konfiguration der Seitenkette eine Rolle. Die Chiralität der Seitenkette und die Helizität des Polyglutamats können sich entweder konstruktiv oder destruktiv aufeinander auswirken. Für zwei diastereomere Polymere wie PSMBLG **79** und PSMBDG **85** wird daher ein unterschiedlicher enantiodifferenzierender Effekt beobachtet. Wohingegen für andere zueinander enantiomere Polymere wie etwa PBLG **2** und PBDG *ent-2* der gleiche Unterschied in der Orientierung der Enantiomere beobachtet wird.

Diastereomorphe Wechselwirkungen der Analyten mit dem helikalen Polymerrückgrat scheinen ausschlaggebend für die Enantiodifferenzierung zu sein. Besonders der sterische Anspruch und die Flexibilität der Seitenkette, die direkten Einfluss auf die Zugänglichkeit des Analyten zum Polymerrückgrat hat, verhindert oder verstärkt diastereomorphe Interaktionen und damit die enantiodifferenzierende Wirkung eines homochiralen Alignmentmediums, das auf einem Polyglutamat basiert.

Nach wie vor ist jedoch eine Reihe an Fragen offen, um zu verstehen, welchen Einfluss die Struktur des Alignmentmediums auf die Orientierungseigenschaften und die Enantiodifferenzierung von Analyten hat. Hierzu steht zunächst die Frage im Raum, welche Art von Interaktionen den Orientierungsprozess dominiert, ob die Interaktionen des Analyten mit dem Alignmentmedium kurzreichweitiger oder langreichweitiger Natur sind und auf dipolaren, apolaren Interaktionen oder aber Wasserstoffbrücken basieren.

Letzteres könnte durch Untersuchungen zur Enantiodifferenzierung eines Analyten wie β -Pinen **10**, der nicht in der Lage zur Interaktion mittels Wasserstoffbrückenbindungen ist, herausgefunden werden. Auch die Funktionalität der Seitenkette bzw. des zusätzlich eingebauten stereogenen Zentrums könnte variiert werden, um diastereomorphe Interaktionen zwischen Analyten und Alignmentmedium zu verstärken.

Aus den durchgeführten Untersuchungen wird deutlich, dass eine Vorhersage der Orientierung eines Analyten in einem Medium und auch enantiodifferenzierende Eigenschaften von Alignmentmedien nur schwer vorherzusagen und somit strukturell zu optimieren sind. Die Komplexität der verschiedenen Einflussfaktoren und möglichen Interaktionen, die als Ensemble in der Orientierung des Analyten resultieren, erfordert ein noch tiefergehendes Verständnis.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde die **Synthese verschiedener Homopolypeptidderivate**, basierend auf Hydroxyprolin **5**, Tyrosin **6** und Glutaminsäure **7** vorgestellt (für eine ausführliche Zusammenfassung vgl. Kapitel 4.4.). Ein Überblick der aus den Syntheseprojekten gewonnenen Erkenntnisse ist in Abbildung 5-1 gegeben.

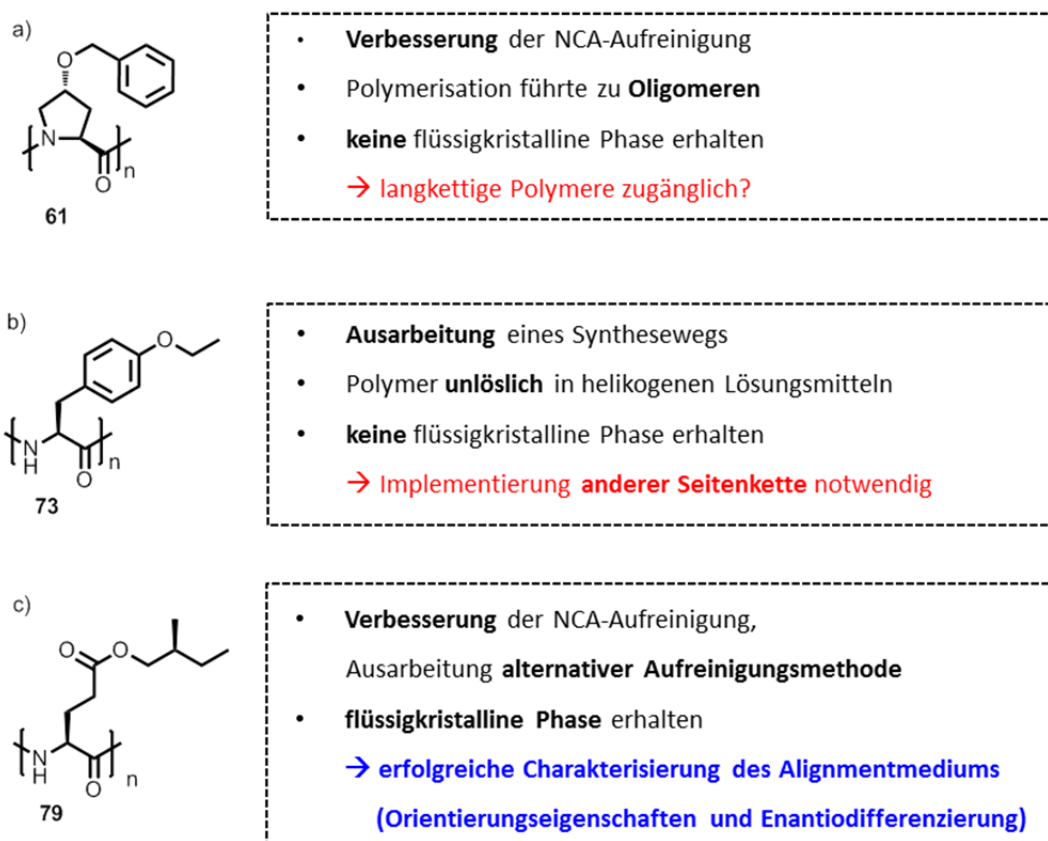


Abbildung 5-1: Übersicht der erzielten Erkenntnisse zur Synthese der verschiedenen seitenkettenderivatisierten Homopolypeptide.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden die **Orientierungseigenschaften** der erhaltenen potentiellen Alignmentmedien und insbesondere die **enantiodifferenzierenden Eigenschaften verschiedener Polyglutamat-basierter LLC-Phasen** dargestellt und diskutiert. Eine Übersicht der betrachteten Aspekte und Analyten ist in Abbildung 5-2 gezeigt.

Dazu wurde in LLC-Phasen basierend auf **PELG 3** und **PBLG 2** die **Enantiodifferenzierung** bezüglich eines weiteren Analyten, β -Pinen **10**, der nicht in der Lage ist mittels

Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Orientierungsmedium zu interagieren, bestimmt. Auch für diesen Analyten wird Enantiodifferenzierung beobachtet. Wie bereits für IPC **9** ist auch hier die enantiodifferenzierende Wirkung des Alignmentmediums PELG **3** größer. Die sterisch weniger anspruchsvolle, flexible Ethylseitenkette ermöglicht den Enantiomeren einen besseren Zugang zum helikalen Polymerrückgrat, sodass ausgeprägtere diastereomorphe Wechselwirkungen möglich werden. Weitere Einflussparameter auf den Orientierungsprozess wurden diskutiert. Die Ergebnisse des Vergleichs der Orientierungseigenschaften von PELG **3** und PBLG **2** sind bereits veröffentlicht.^[1]

Da LLC-Phasen der synthetisierten **Polyglutamate mit chiraler Seitenkette**, PSMBLG **79** und PSMBDG **85**, erhalten werden konnten, wurde deren Potential als **neuartige Orientierungsmedien** für die NMR-Spektroskopie untersucht.

Zunächst wurden LLC-Phasen basierend auf PSMBLG **79** in **Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität** (CDCl₃, CD₂Cl₂ und THF) zur Orientierung von (-)-Isopinocampheol **9** getestet. In der LLC-Phase in THF konnte keine ausreichende Anzahl an RDCs erhalten werden. Die anderen Phasen erlaubten die Bestimmung von RDCs. Das gewählte Lösungsmittel beeinflusst die benötigte Polymerkonzentration und damit die Spektrenqualität, den Orientierungsgrad und die Größe der RDCs. Auf der anderen Seite wird mit dem Wechsel des Lösungsmittels auch eine andere Orientierung induziert, sodass aus den verschiedenen Alignmenttensoren komplementäre Informationen zugänglich werden.

Um den **Effekt der Seitenkette des Polyglutamats** auf die induzierte Orientierung auszumachen, wurde die mittlere Orientierung von IPC **9** in PSMBLG **79** denen in PELG **3** und PBLG **2** in CDCl₃ gegenübergestellt. Dieser Vergleich veranschaulicht, dass die Seitenkette einen Einfluss auf die induzierte Orientierung hat. Die Verwendung der unterschiedlichen Polyglutamate ermöglicht daher die Induzierung unterschiedlicher Orientierungen desselben Analyten im magnetischen Feld, somit den Zugang zu verschiedenen Alignmenttensoren und daher komplementäre Informationen, aus denen gegebenenfalls die Struktur des Analyten zurückgerechnet werden kann.

Neben IPC wurden zwei weitere Analyten, (-)-**Curcumol 91** und **6- α -Methylprednisolon 92**, in LLC-Phasen basierend auf PSMBDG **85** zur Messung von RDCs orientiert. Die beiden Analyten unterscheiden sich in ihrer Komplexität und Löslichkeit.

Die Orientierung von **(-)-Curcumol 91** in einer LLC-Phase aus PSMBDG **85** in CDCl_3 ermöglichte die Bestimmung von RDCs, mit denen die Struktur des Analyten ausreichend beschrieben und somit die räumliche Struktur des Analyten bestätigt wurde. Dies demonstriert, dass das synthetisierte Polyglutamat **85**, LLC-Phasen ausbildet, die eine geringe Orientierung des Analyten induzieren und sich somit zur Messung residualer dipolarer Kopplungen eignen. Die Messung der RDCs erlaubte zudem erstmals die Bestimmung der räumlichen Struktur von Curcumol **91** mittels NMR-Spektroskopie sowie die Zuordnung der diastereotopen Protonen.

Aufgrund der geringen Löslichkeit des Steroids **Methylprednisolon 92** in CDCl_3 , wurde dieses zur Messung von RDCs in einer LLC-Phase aus PSMBDG **85** in $\text{THF-}d_8$ orientiert. Auch hier konnte eine ausreichende Anzahl an RDCs extrahiert werden, die die Bestimmung der räumlichen Struktur des Analyten erlaubte. Aufgrund der geringen Spektrenqualität in der THF-Phase, wiesen die RDCs relativ große Fehler auf. Dennoch konnte auch hier das Potential des neuen Alignmentmediums demonstriert werden.

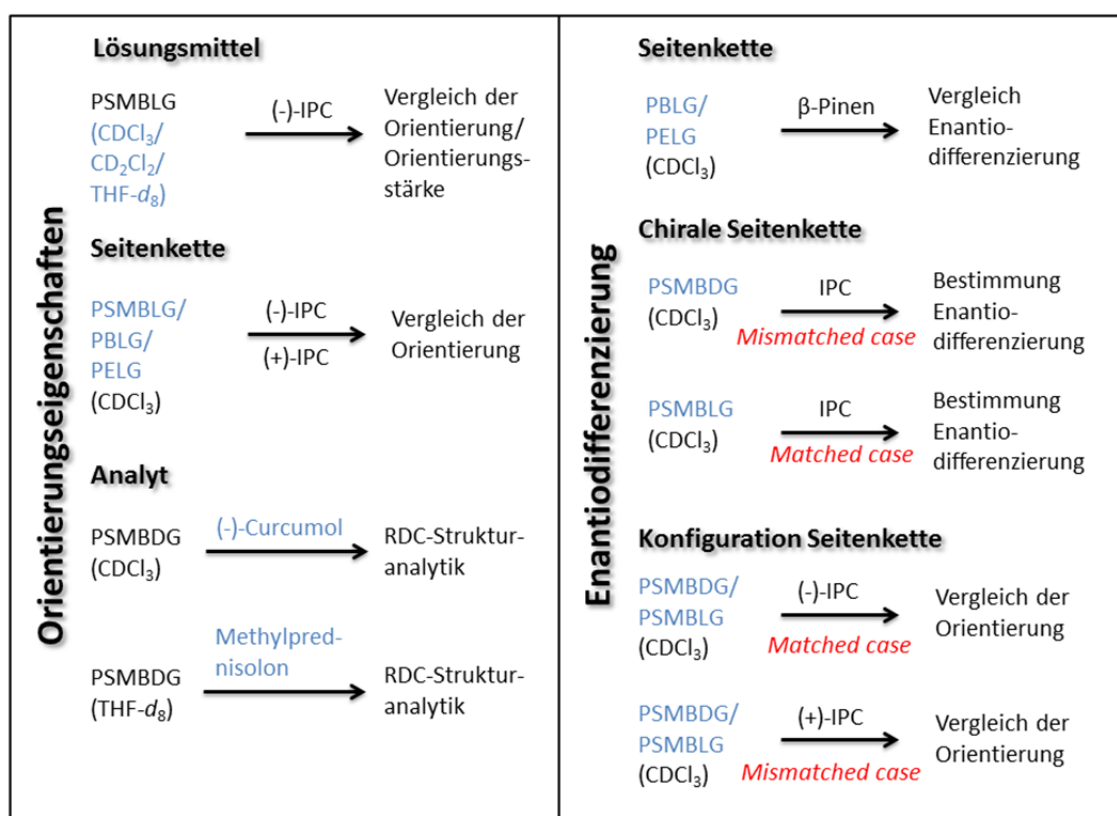


Abbildung 5-2: Übersicht der betrachteten Einflussfaktoren auf die Orientierungseigenschaften bzw. die Enantiodifferenzierung.

Des Weiteren wurden die **enantiodifferenzierenden Eigenschaften** der beiden diastereomeren neuartigen Alignmentmedien, LLC-Phasen basierend auf **PSMBLG 79** und **PSMBDG 85** in Bezug auf **IPC 9** bestimmt und mit denen der etablierten Polyglutamate **PBLG 2** und **PELG 3** verglichen. Der **Vergleich der Enantiodifferenzierung** des **PSMBDGs 85** mit der des **PSMBLGs 79** in Bezug auf **IPC 9** zeigt, dass sich die Kompatibilität der Chiralität der Seitenkette und der Helixgängigkeit entweder konstruktiv oder destruktiv auf die enantiodifferenzierenden Eigenschaften des Orientierungsmediums auswirken (*matched* und *mismatched case*).

Für **PSMBDG 85** wurde ein geringer enantiodifferenzierender Effekt beobachtet ($\beta = 16.6^\circ$). Die enantiodifferenzierenden Eigenschaften des **PSMBLGs 79** sind dagegen ausgeprägter ($\beta = 23.4^\circ$). Somit konnte ein LLC-Medium entwickelt werden, dass eine stärkere Enantiodifferenzierung als **PBLG 2** jedoch eine geringere als **PELG 3** aufweist. Durch die Implementierung eines zusätzlichen stereogenen Zentrums in der Seitenkette konnte somit nicht die erhoffte Verstärkung der Enantiodifferenzierung realisiert werden.

Dennoch beeinflusst die **Seitenkette** den **enantiodifferenzierenden Prozess**: Der Unterschied der Orientierung von (-)-**IPC 9** in den diastereomeren Polymeren **PSMBDG 85** und **PSMBLG 79** ist deutlich von der des (+)-**IPC ent-9** in den beiden Medien verschieden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Aspekte und Einflussfaktoren Polyglutamat-basierter Alignmentmedien auf die Orientierung und Enantiodifferenzierung (vgl. Abbildung 5-2) untersucht und diskutiert. Die Enantiodifferenzierung wird von einer Vielzahl an Parametern beeinflusst, deren Wirkung noch nicht vollständig verstanden ist. Für ein tiefergehendes Verständnis ist eine weiterführende Untersuchung insbesondere auch die Untersuchung verschiedenartiger Analyten notwendig. Zudem ist in Bezug auf das Ziel, Absolutkonfigurationen mit Hilfe dieses Ansatzes bestimmen zu können, die Berechnung der Orientierung der Enantiomere im Alignmentmedium sowie aufbauend darauf die Vorhersage der erwarteten theoretischen RDCs unumgänglich.

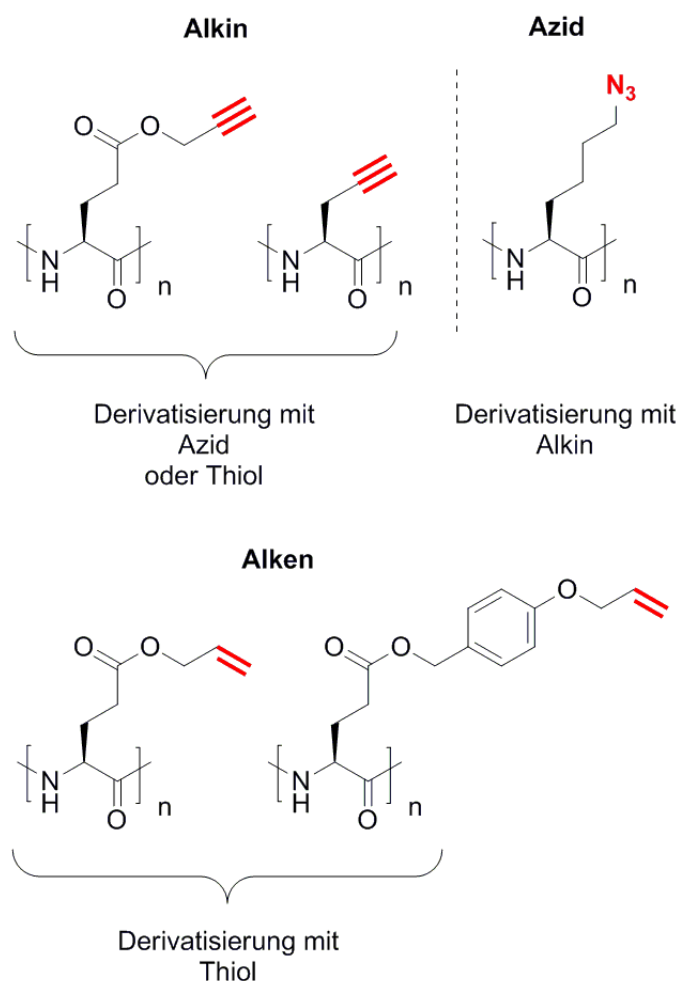


Abbildung 5-3: Beispiele literaturbekannter Homopolypeptide mit funktionaler Einheit, die über eine Click-Reaktion mit einem Azid, Alkin oder Thiol nach der Polymerisation seitenkettenmodifiziert werden können.^[161,164]

Zur Entwicklung neuer Alignmentmedien stellt auch die Synthese eines Homopolypeptids, das eine einfache Derivatisierung der Seitenkette nach der Polymerisation ermöglicht, einen vielversprechenden Ansatz dar. Die Synthese solcher Homopolypeptide, die mittels Click-Reaktionen modifiziert werden, ist Gegenstand aktueller Forschungen (einige mögliche literaturbekannte Beispiele sind in Abbildung 5-3 gezeigt und ausführlich in aktuellen Reviews diskutiert).^[161,164] Der Vorteil ist hier, dass nach der Polymersynthese eine Vielzahl verschiedener Homopolypeptide, die vermutlich unterschiedliche Orientierungen eines Analyten induzieren, zugänglich wird. Dies würde somit ein Screening des Seitenketteneinflusses (bzgl. einer Steuerung der Löslichkeit, des Aspektverhältnisses des Polymers, des sterischen Anspruchs/der Länge und der Flexibilität der Seitenkette und weiterer Aspekte) ermöglichen.

6. Experimenteller Teil

6.1. Allgemeine Arbeitsbedingungen

Chemikalien

Die zur Synthese eingesetzten Chemikalien wurden von den gängigen Chemikalienfachhändlern Sigma-Aldrich, VWR und Fisher Scientific, sowie im Fall der Aminosäurederivate von Orpegen Peptide Chemicals und Iris Biotech bezogen. Wasserfreie Lösungsmittel wie THF, Ethylacetat, Dichlormethan, Toluol und DMF wurden in der Qualität „Extra Dry“ aus Septenflaschen mit Acroseal®, gelagert über Molekularsieb, entnommen. Das in der NCA-Aufreinigung eingesetzte *n*-Hexan wurde über Natrium mit Benzophenon als Indikator getrocknet und abdestilliert. Für die Polymerisation wurde THF ebenfalls über Natrium und Benzophenon getrocknet und abdestilliert.

Lösungsmittel und Amine, die in der Polymerisation der NCAs eingesetzt wurden, wurden zusätzlich zur Trocknung und destillativen Aufreinigung, die in den einzelnen Versuchsbeschreibungen näher beschrieben ist, durch dreifache *freeze-pump-thaw*-Zyklen entgast. Zur NMR- Spektroskopie der wasserempfindlichen Verbindungen wurde das CDCl₃ entweder über CaH₂ auf Molsieb destilliert oder frisch aus Glasampullen entnommen.

Arbeiten unter Inertbedingungen

Versuche unter Inertbedingungen wurden unter Verwendung von Argon der Qualität 5.0 als Schutzgas durchgeführt. Zum Arbeiten unter Schlenkbedingungen wurde das Argon durch Leiten über Cu₂O, Molsieb (4 Å) und Phosphorpentoxid mit Indikator Siccapent® von Wasser und Sauerstoff befreit. Die Polymerisationsversuche wurden größtenteils in einer Glovebox der Firma Braun unter Argonatmosphäre durchgeführt. Alle Glasgeräte wurden vor dem Gebrauch Vakuum-flammgetrocknet.

Analytik

NMR-Spektren wurden entweder in der NMR-Routineabteilung an DRX 500, ARX 300 und AC 300 NMR-Spektrometern oder selbst an AV-III 600, AV-III HD 400, AV-III HD 700 NMR-Spektrometern der Firma Bruker gemessen und auf das Signal des Lösungsmittels referenziert [$\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26/77.16$ ppm, $\delta(\text{DMSO}) = 2.50/39.52$ ppm, $\delta(\text{D}_2\text{O}) = 4.79$ ppm, $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 3.31/49.0$ ppm].^[240] Die Auswertung der NMR-Spektren erfolgte mit Hilfe der Software Topspin 3.1 der Firma Bruker. Die Zuordnung der Signale wurde mit Hilfe von 2D-NMR Experimenten (COSY, HSQC und HMBC) getroffen.

IR-Spektren wurden von KBr-Presslingen an den Spektrometern Paragon 1000 PC der Firma Perkin Elmer sowie mittels ATR Technik als Feststoff mit einem Alpha FTIR Spektrometer der Firma Bruker aufgenommen.

ESI-MS-Spektren wurden an einem Esquire LC-Massenspektrometer der Firma Bruker-Franzen und hochaufgelöste EI-MS-Spektren an einem Finnigen MAT95 gemessen.

Elementaranalysen wurden an einem Vario EL der Firma Elementar gemessen.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgelplatten SilG/UV254 der Firma Macherey-Nagel verwendet. Die **Dünnschichtchromatogramme** wurden mittels UV-Licht analysiert und bei Bedarf mit wässriger Kaliumpermanganatlösung, ethanolischer Ninhydrinlösung oder schwefelsaurer Cer(IV)-lösung angefärbt.

Die Bestimmung der **Drehwerte** wurde mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 241 durchgeführt. Die Messungen erfolgten in 1 dm Küvetten.

Circulardichroismus-Spektren wurden an einem Gerät J-810 der Firma Jasco mit einer Temperiereinheit (PTC-423S/15) aufgenommen. Die Polymere wurden mit einer Konzentration von 2 mg/mL in THF gelöst, 1:10 verdünnt und in Quarzglasküvetten von 0.1 cm Länge vermessen. Die spezifische Elliptizität wurde wie folgt aus der Elliptizität θ , der Konzentration c und der Länge der Küvette d berechnet:

$$[\theta] = \frac{\theta}{c \cdot d} \quad [\text{grad} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}]$$

Gelpermeationschromatographie (GPC) der synthetisierten Polypropylinderivate **61** wurden mit einer HPLC-Pumpe der Firma Jasco, zwei Säulen PSS GRAM (100, 3000 Å) einem UV975-Detektor (Jasco, 254 nm oder 262 nm) und einem RI 2031 plus (Jasco), bei einer Flussrate von 1.0 mL/min bei 60°C aufgenommen. Die Proben wurden gegen Toluol als internen Standard vermessen. Die Probelösungen wurden vor der Messung über einen 0.2 µm Einmalfilter filtriert, da die Polymere sich nicht vollständig in dem Eluenten DMF + 0.5% LiBr gelöst haben, und 50 µL der Probelösung injiziert. Zur Molmassenbestimmung (M_n , M_w) wurde gegen Polystyrol **23** (Standardkit der PSS Polymer Standards Service GmbH) kalibriert.

Zur Beseitigung von Lösungsmittelresten wurden die Polymere in z.B. Benzol gelöst, in flüssigem Stickstoff eingefroren und an einer **Lyophille** ALPHA 2-4 LDplus der Firma Martin Christ gefriergetrocknet.

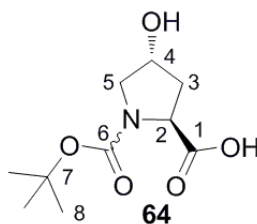
Als **Zentrifugen** kamen die Zentrifuge Rotina 46 der Firma Hettich sowie eine Handzentrifuge des Typs 1011 der Firma Hettich zum Einsatz.

Zu den Versuchsbeschreibungen sind die jeweiligen Laborjournalnummern in der Form SH0X-Y bzw. MA0X-Y (Praktikant Michael Appold) und MM0X-Y (Praktikant Martin Meister) angegeben. Der in der Vorschrift beschriebene Versuch bzw. zur Charakterisierung herangezogene Versuch ist fett markiert.

6.2. Synthese von Polyprolinderivat 61

6.2.1. Synthese von *N*-Boc-*trans*-4-hydroxy-L-prolin 64

In Anlehnung an die Literatur von QIU ET AL.^[207] werden 25.0 g *trans*-4-Hydroxy-L-prolin **5** (191 mmol, 1.0 Äq.) in 380 mL THF/H₂O (2:1) suspendiert und mit 80 mL 10%-iger NaOH versetzt. Daraufhin werden 60.0 g Di-*tert*-butyldicarbonat **67** (272 mmol, 1.4 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das THF wird am Rotationsverdampfer entfernt und die wässrige Phase zur Beseitigung des überschüssigen Di-*tert*-butyldicarbonats **67** mit *n*-Hexan extrahiert. Danach wird der pH-Wert der Lösung mit KHSO₄-Lösung (1M) auf 2 eingestellt. Die saure Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach der Trocknung über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird zunächst als Öl erhalten und zur Aufreinigung aus Ethylacetat/*n*-Hexan (1:1) umkristallisiert. Es werden 29.9 g (67.9% der theoretischen Ausbeute, Lit-Ausbeute: quantitativ ohne Umkristallisation) des reinen farblos kristallinen Produkts **64** erhalten.



SH02-10, SH02-16, SH02-23

¹H-NMR (300 MHz, 300 K, DMSO-*d*₆): δ = 1.34, 1.39 (s, 8-H₉), 1.83-1.94 (m, 3a-H), 2.04-2.16 (m, 3b-H), 3.22, 3.26 (m, 5a-H), 3.36, 3.40 (dd, ³J_{4,5b} = 4.5 Hz, ²J_{5a,5b} = 10.8 Hz, 5b-H), 4.11 (*pseudo-tr*, ³J_{2,3} = 8.0 Hz, 2-H), 4.20-4.27 (m, 4-H), 5.05 (*br*, OH), 12.50 (*br*, COOH) ppm.

Doppelter Signalsatz aufgrund der cis-trans-Isomerie der Amidbindung. Die Integration der Methylgruppe zeigt, dass 35% des weniger populierten Isomers vorliegen. Die diastereotopen Protonen an C3 und C5 wurden nicht zugeordnet.

¹³C-NMR (75 MHz, 300 K, DMSO-*d*₆): δ = 27.9, 28.1 (8-C), 38.0, 38.7 (3-C), 54.3, 54.6 (5-C), 57.4, 57.7 (2-C), 67.8, 68.5 (4-C), 78.7 (C-7), 153.2, 153.7 (C-6), 173.8, 174.3 (C-1) ppm.

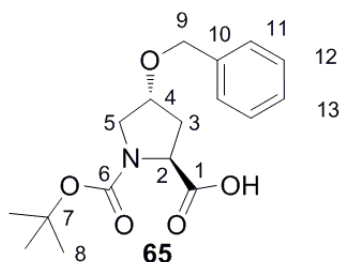
Doppelter Signalsatz aufgrund der cis-trans-Isomerie der Amidbindung.

$[\alpha]_D^{20} = -60.8^\circ$ (*c* = 1, Aceton).

IR (KBr-Pressling): ν = 3388 (OH), 2974 (CH₃), 1736, 1664 (C=O) cm⁻¹.

6.2.2. Synthese von *N*-Boc-*trans*-benzyloxy-L-prolin **65**

In Anlehnung an die Literatur von BOLDI ET AL.^[208] werden 19.4 g KOH (346.0 mmol, 8.0 Äq., 85%-ig) in 80 mL DMSO unter Argonatmosphäre gelöst und für 15 Minuten gerührt. Daraufhin wird das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt und nach 10 Minuten mit 10.0 g *N*-Boc-Hydroxyprolin **64** (43.2 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach 5 Minuten wird die homogene Lösung mit 22.1 mL Benzylchlorid **68** (190.0 mmol, 4.4 Äq.) versetzt und für 15 Minuten bei 0°C und im Anschluss über Nacht (22 h) bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in 250 mL dest. Wasser gegossen, kräftig gerührt und mit *n*-Hexan zur Beseitigung des überschüssigen Benzylchlorids extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Phosphorsäure angesäuert (pH 2-3) und mit Diethylether extrahiert. Die vereinten etherischen Phasen werden mit VE-Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Daraufhin wird das erhaltene leicht gelbliche Öl aus Benzol lyophilisiert. Das Öl wird im Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt. Es werden 14.5 g des geschützten Hydroxyprolins **65** (50.1% der theoret. Ausbeute) erhalten. Die NMR-Daten stimmen mit denen der Literatur^[208] überein.



SH02-9, SH02-11, **SH02-14**, SH02-21

¹H-NMR (500 MHz, 300 K, CDCl₃): δ = 1.42, 1.47 (s, 8-H₉), 2.13, 2.45 (m, 3a-H), 2.33 (m, 3b-H), 3.51-3.61 (m, 5a-H, 5b-H_{0.5}), 3.73 (d, ²J_{5a,5b} = 12.0 Hz, 5b-H_{0.5}), 4.18 (m, 2-H), 4.38 (pseudo-t, ³J_{4,5} = J_{3,4} = 7.8 Hz, 4-H_{0.5}), 4.46-4.56 (m, 4-H_{0.5}, 9-H₂), 7.26-7.36 (m, 11,12,13-H₅), 10.13 (br, COOH) ppm. *Doppelter Signalsatz aufgrund der cis-trans-Isomerie der Amidbindung. Die Integration der Methylgruppe zeigt, dass beide Isomere zu gleichen Anteilen vorliegen. Die diastereotopen Protonen an C3 und C5 wurden nicht zugeordnet.*

¹³C-NMR (125 MHz, 300 K, CDCl₃): δ = 28.4, 28.5 (8-C), 34.8, 36.8 (3-C), 51.5, 52.1 (5-C), 58.0 (C-2), 71.3, 71.4 (9-C), 76.1, 76.5 (7-C), 80.8, 81.6 (4-C), 127.7, 127.8 (11-C), 128.0 (13-C), 128.6 (12-C), 137.8 (10-C), 154.0, 156.2 (6-C), 175.5, 178.6 (1-C) ppm. *Doppelter Signalsatz aufgrund der cis-trans-Isomerie der Amidbindung.*

[α]_D²⁰ = -69.8° (c = 1, Dichlormethan).

6.2.3. Synthese von 4-Benzoyloxyprolin-NCA **66**

In Ablehnung an die Literatur von GIKAS ET AL.^[206] werden 10.0 g des geschützten Hydroxyprolins **65** (31.1 mmol, 1.0 Äq.), das als Öl vorliegt, in wenig THF_{abs} gelöst und in einen zuvor ausgeheizten Schlenkkolben überführt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der gelbe, ölige Rückstand wird in 150 mL THF_{abs} gelöst. Zu der Lösung werden unter starkem Rühren 3.45 g Triphosgen **40** (11.5 mmol, 0.4 Äq.) gegeben. Nach 10 Minuten hat sich das Triphosgen **40** gelöst und es werden bei 0°C 4.8 mL Triethylamin **41** (34.2 mmol, 1.1 Äq.) hinzugetropft, woraufhin direkt das Triethylammoniumsalz **69** ausfällt. Zudem ist eine starke Gasentwicklung zu beobachten. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Suspension auf 0°C abgekühlt um das Ausfallen des Ammoniumsalzes **69** zu vervollständigen. Der Feststoff **69** wird inert abfiltriert und der Filtrerrückstand mit THF_{abs} gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wird im Vakuum entfernt. Der erhaltene leicht rosa-farbene Feststoff **66** wird in ca. 250 mL Ethylacetat_{abs} gelöst, auf 0°C abgekühlt und schnell mit eiskaltem dest. Wasser gewaschen, bis der pH-Wert des Waschwassers nicht mehr sauer ist. Danach wird die organische Phase sorgfältig mit MgSO₄ getrocknet und in einen zuvor ausgeheizten Schlenkkolben filtriert sowie von nun an wieder unter Inertbedingungen gehandhabt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand über Nacht im Vakuum getrocknet. Es werden 5.3 g (68.6% der theoretischen Ausbeute) eines leicht rosa farbenen Feststoffs **66** erhalten.

Dieser wird in 15 mL THF_{abs} gelöst und unter starkem Rühren zu ca. 500 mL *n*-Hexan_{abs}, das mit einem Stickstoff-Ethanolbad auf ca. -20°C gekühlt wurde, gespritzt. Es bilden sich farblose Kristalle. Die Kristallisation wird über Nacht unter Kühlung mit einem Eisbad vervollständigt. Die Kristalle werden inert abfiltriert und im Vakuum getrocknet (3.7 g, 39.0% der theoretischen Ausbeute).

Der Feststoff wird in 150 mL *n*-Hexan_{abs} (40 mL/g) suspendiert und nach und nach bei 40°C mit THF_{abs} versetzt bis der Feststoff sich gelöst hat (benötigte Menge: 44 mL; 11 mL/g). Es wird heiß unter inerten Bedingungen filtriert und das klare Filtrat mit einem Eisbad abgekühlt und über Nacht auskristallisieren lassen. Es werden 1.4 g (13.0%) des farblosen Feststoffes NCA **66** in Form kurzer Nadeln erhalten.

Zur erneuten Umkristallisation wird das Produkt **66** in 14 mL THF_{abs} (10 mL/g) gelöst und in einem Schlenkkolben vorgelegt. Daraufhin wird die THF-Phase mit 50 mL *n*-Hexan_{abs} (36 mL/g) mittels einer Spritzenpumpe langsam überschichtet und über Nacht unter Kühlung mit einem Eisbad kristallisieren gelassen, erneut inert filtriert und im Vakuum getrocknet. Es werden 0.87 g des farblosen nadelförmigen NCAs **66** (11.3% der theoret. Ausbeute) erhalten. Das NCA **66** wird

in die Glovebox überführt und zur Polymerisation eingesetzt. Die Reinheit wird mittels NMR-Spektroskopie überprüft. Dazu wird das NCA **66** in der Glovebox in CDCl_3 gelöst.

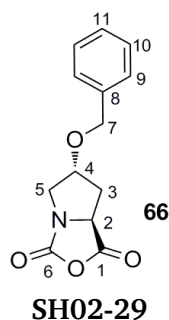
Tabelle 6-1: Übersicht der durchgeführten Synthesen von NCA **66**.

Exp.-Nr.	m Edukt [g]	Ausbeute [%]				Aussehen
		Nach Extraktion	Fällen in Hexan	Umkristallisation 1	Umkristallisation 2	
SH02-06	6.0	71.7	30.2	13.0	-	Farbloses Pulver
SH02-12	10.0	50.5	45.3	22.6	6.9	Farblose kurze Nadeln
SH02-15	10.3	66.0 ^[a]	52.9	31.4	13.7	Farblose lange Nadeln
SH02-19	18.6	54.6	32.4	10.5	5.5	Farblose lange Nadeln
SH02-22	9.5	-	43.9	16.6	6.25	Farbloses Pulver
SH02-26	9.5	-	_ ^[b]	_ ^[b]	3.81	Beiges Pulver
SH02-29^[c]	8.2	68.6	39.0	13.0	11.3	Farblose lange Nadeln

[a] Nach der Extraktion liegt das NCA bereits kristallin vor.

[b] Keine Kristallisation beobachtet.

[c] Oben ist die Versuchsbeschreibung dieses Versuches beschrieben.



¹H-NMR (500 MHz, 303 K, CDCl_3): δ = 1.85 (ddd, $^3J_{3a,4}$ = 5.2 Hz, $^3J_{2,3a}$ = 11.1 Hz, $^2J_{3a,3b}$ = 13.2 Hz, 3a-H), 2.40 (dd, $^2J_{3a,3b}$ = 13.2 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 6.7 Hz, 3b-H), 3.34 (d, $^2J_{5a,5b}$ = 12.2 Hz, 5a-H), 3.85 (dd, $^2J_{5a,5b}$ = 12.2 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 5.3 Hz, 5b-H), 4.36 (pseudo-tr, $^3J_{3a,4}$ = $^3J_{4,5b}$ = 5.2 Hz, 4-H), 4.43 (d, $^2J_{7a,7b}$ = 11.9 Hz, 7a-H), 4.46 (d, $^2J_{7a,7b}$ = 11.9 Hz, 7b-H), 4.51 (dd, $^3J_{2,3b}$ = 6.6 Hz, 2-H), 7.21-7.31 (m, 9,10,11-H₅) ppm.

Anmerkung: Die in der Literatur^[209] angegebene Zuordnung der Signale ist fehlerhaft und widerspricht den experimentellen Befunden aus 2D-Spektren (HSQC, HMBC und COSY). Die diastereotopen Protonen an C3 und C5 wurden nicht zugeordnet.

¹³C-NMR (125 MHz, 303 K, CDCl_3): δ = 34.4 (3-C), 53.0 (5-C), 62.2 (2-C), 71.7 (7-C), 80.1 (4-C), 127.8, 128.3, 128.8 (9,10,11-C), 137.0 (8-C), 154.6 (6-C), 168.4 (1-C) ppm.

6.2.4. Synthese von Poly-4-benzyloxyprolin **61**

Variante A: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur amininitiierten Polymerisation bei Raumtemperatur (AAV 1)

Die Polymerisation wird in der Glovebox durchgeführt. Das NCA **66** wird in Anlehnung an Lit.^[206] in absolutiertem Lösungsmittel (40 mL/g, THF_{abs}, DCM_{abs} oder DMF_{abs}) gelöst und mittels einer Hamilton-Spritze mit dem Initiator (Diethylamin **70**, Benzylamin **71**, Triethylamin **41**) entsprechend des Initiator zu Monomer Verhältnisses versetzt (eine Übersicht der Versuche ist in Tabelle 6-2 zusammengestellt). Mit der Zeit tritt teilweise eine Trübung auf. Die Polymerisation wird für eine Woche bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die Reaktionslösung wird zum Ausfällen in eiskalten Diethylether getropft. Der farblose pulvrige Niederschlag wird durch Zentrifugieren isoliert, in einen Kolben überführt und im Vakuum getrocknet. Im Anschluss wird das weiße Pulver aus Benzol lyophilisiert. Es werden Oligomere des Polymers **61** in Form eines farblosen Pulvers erhalten.

Tabelle 6-2: Übersicht der amininitiierten bei Raumtemperatur durchgeführten Polymerisationsversuche zur Synthese von Polyprolin **61**.

Experiment nummer	Monomer 66	Lösungs-mittel	Initiator	[I]/[M]	Ausbeute [%]	M _n ^[a] [kg mol ⁻¹]	PDI ^[a]
SH02-07	SH02-06	THF _{abs}	Diethylamin 70	1/100	74.4	0.36 ^[b]	1.20
SH02-13	SH02-12	THF _{abs}	Diethylamin 70	1/32	74.2	3.04	1.06
SH02-17	SH02-15	THF _{abs}	Benzylamin 71	1/100	2.5	1.60	1.17
SH02-18	SH02-15	DCM _{abs}	Benzylamin 71	1/100	29.4	2.14	1.05
SH02-20	SH02-19	DMF _{abs}	Benzylamin 71	1/100	9.1	2.60	1.17
SH02-24	SH02-22	DCM _{abs}	Diethylamin 70	1/100	62.2	-	-
SH02-28	SH02-26	THF _{abs}	Triethylamin 41	1/20	43.1	3.09	1.63

[a] Bestimmt mittels GPC in DMF + 0.5wt.-% LiBr. Da keine komplette Löslichkeit gegeben ist, werden die Lösungen durch Spritzenfilter gespritzt.

[b] Bimodale Verteilung im GPC-Elutogramm beobachtet.

Variante B: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur amininitiierten Polymerisation bei 0°C (AAV 2)

Die Polymerisation wird unter Schlenkbedingungen durchgeführt. Das NCA **66** wird in Anlehnung an Lit.^[179] in absolutiertem DMF (20 mL/g) gelöst, auf 0°C abgekühlt und mittels einer Hamilton-Spritze mit dem Initiator *n*-Butylamin **72** entsprechend des Initiator zu Monomer Verhältnisses versetzt (eine Übersicht der Versuche ist in Tabelle 6-3 zusammengestellt). Nach wenigen Minuten tritt eine Trübung auf. Die Polymerisation wird für eine Woche bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die Reaktionslösung wird zum Ausfällen in eiskalten Diethylether getropft. Der farblose Niederschlag wird durch Zentrifugieren isoliert, in einen Kolben überführt und im Vakuum getrocknet. Im Anschluss wird das weiße Pulver aus Benzol lyophilisiert. Es werden Oligomere des Polymers **61** in Form eines farblosen Pulvers erhalten.

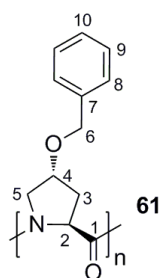
Tabelle 6-3: Übersicht der bei 0°C durchgeführten amininitiierten Polymerisationsversuche zur Synthese von Polyprolin **61**.

Experiment-nummer	Mono-mer 66	Lösungs-mittel	Initiator	[I]/[M]	Ausbeute [%]	M_n ^[a] [kg mol ⁻¹]	PDI ^[a]
SH02-30 ^[b]	SH02-29	DMF _{abs}	<i>n</i> -Butylamin 72	1/100	99.7	2.32	1.94
SH02-31 ^[c]	SH02-29	DMF _{abs}	<i>n</i> -Butylamin 72	1/100	100.0	2.26	1.97

[a] Bestimmt mittels GPC in DMF + 0.5wt.-% LiBr. Da keine komplette Löslichkeit gegeben ist, werden die Lösungen durch Spritzenfilter gefiltert.

[b] Kühlung mit Hilfe eines Eisbades, das immer wieder ausgetauscht wird.

[c] Kühlung mit Hilfe eines Kryostaten und eines Ethanolkältebades.



SH02-24

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 300 K, CDCl_3): $\delta = 2.20, 2.41, 2.77$ (br, $3\text{-H}_{1+0.5+0.5}$), $3.63\text{-}3.96$ (br, 5-H_2), $4.14, 4.31$ (br, 4-H), $4.32, 4.46$ (m, 6-H_2), $4.66, 4.78$ (2-H), $7.17\text{-}7.38$ (m, $8,9,10\text{-H}_5$) ppm. *Doppelter Signalsatz aufgrund der cis-trans-Isomerie der Amidbindung. Verunreinigung im Bereich 0.84-1.85 ppm.*

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, 303 K, CDCl_3): $\delta = 34.2, 37.6$ (3-C), $51.8, 52.3$ (5-C), $57.2, 57.4$ (2-C), $71.1, 71.5$ (6-C), $75.5, 77.1$ (4-C), $127.5, 127.9, 128.4, 128.5$, ($8,9,10\text{-C}$), $138.0, 138.3$ (7-C), $170.1, 171.9$ (1-C) ppm. *Doppelter Signalsatz aufgrund der cis-trans-Isomerie der Amidbindung.*

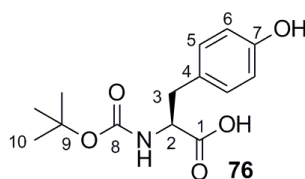
IR (ATR): $\nu = 3087, 3064, 3030$ (Aryl-H), $2937, 2867$ (Alkyl-H), 1651 (CONH, Amid I), 1355 (PLP I), 1156 (PLP II), 1096 (Ether) cm^{-1} .

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -60.6^\circ$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$)

6.3. Synthese von Polytyrosinderivat 73

6.3.1. Synthese von N-Boc-L-Tyrosin 76

In Anlehnung an die Literaturvorschrift^[214] werden 15.0 g L-Tyrosin **6** (82.8 mmol, 1.00 Äq.) in 550 mL eines Dioxan/Wasser-Gemischs (2:1) suspendiert und nacheinander mit 188 mL einer 1 N Natriumhydroxidlösung sowie 19.8 g (89.8 mmol, 1.08 Äq.) Di-*tert*-butyldicarbonat **67** versetzt. Die erhaltene Lösung wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 1 N Salzsäure bis zu einem pH-Wert von 2-3 angesäuert. Die Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Boc-L-Tyrosin **76** wird quantitativ erhalten, wobei laut NMR-Spektroskopie noch Lösungsmittelreste an Dioxan [$\delta(^1\text{H-NMR}) = 3.60$ ppm; $\delta(^{13}\text{C-NMR}) = 66.3$ ppm] sowie Reste des Di-*tert*-butyldicarbonats **67** [$\delta(^1\text{H-NMR}) = 1.50$ ppm; $\delta(^{13}\text{C-NMR}) = 27.2$ ppm] enthalten sind. Das gelbliche wachsartige Rohprodukt **76** wird ohne weitere Aufreinigung zur nächsten Reaktion eingesetzt.



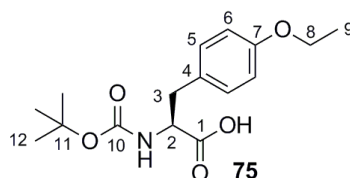
SH02-40, MA01-1, MA01-8, MM01-1, MM01-5,

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 1.33$ (s, 10-H₉), 2.71 (dd, $^3J_{2,3a} = 9.8$ Hz, $^2J_{3a,3b} = 13.8$ Hz, 3a-H), 2.89 (dd, $^3J_{2,3a} = 4.6$ Hz, $^2J_{3a,3b} = 13.8$ Hz, 3b-H), 4.01 (m, 2-H), 6.65 (d, 6-H₂, $^3J_{5,6} = 8.5$ Hz); 7.01 (d, 5-H₂, $^3J_{5,6} = 8.5$ Hz), 9.15 (br, NH), 12.50 (COOH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 28.2$ (10-C), 35.7 (3-C), 55.5 (2-C), 78.0 (9-C), 114.9 (6-C), 128.0 (4-C), 129.9 (5-C), 155.4, 155.8 (7-C, 8-C), 173.7 (1-C) ppm.

6.3.2. Synthese von *Boc*-Tyrosin-ether **75**

In Anlehnung an die Literaturvorschrift^[215] werden 23.30 g *N*-Boc-L-Tyrosin **76** (82.7 mmol, 1.00 Äq.) in 115 mL DMSO gelöst und auf 0°C abgekühlt. 13.37 g Kaliumhydroxidpulver (202.0 mmol, 2.45 Äq., 85%-ig), gelöst in 60 mL Wasser, werden innerhalb von 30 Minuten eiskalt hinzugetropft. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionslösung zunächst mit 2.13 g Kaliumiodid (12.8 mmol, 0.15 Äq., 99.5%-ig) und dann mit 11.29 g Ethylbromid **77** (101.5 mmol, 1.23 Äq., 98%-ig) versetzt. Die Lösung wird für vier Stunden bei 65°C gerührt und zur Vervollständigung der Reaktion erneut mit 0.77 g Kaliumhydroxidpulver (11.7 mmol, 0.14 Äq.) und 2.28 g Ethylbromid **77** (20.5 mmol, 0.25 Äq.) versetzt und über Nacht bei 65°C gerührt. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur mit der gleichen Menge an Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Daraufhin wird die wässrige Phase mit 85%-iger Phosphorsäure angesäuert (pH-Wert: 2-3). Die saure Lösung wird daraufhin mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Ethylacetatphasen mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 22.40 g Produkt **75** in Form eines gelben Waxes erhalten (87.0% der theoretischen Ausbeute). Das Produkt kristallisiert als weißer Feststoff aus.



MA01-12

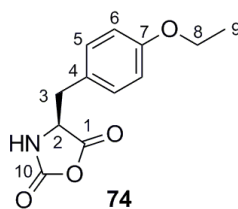
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 296 K): δ = 1.39 (t, ³J_{8,9} = 7.0 Hz, 9-H₃), 1.42 (s, 12-H₉), 3.07 (m, 3-H₂), 4.00 (q, ³J_{8,9} = 7.0 Hz, 8-H₂), 4.57 (m, 2-H), 4.99 (d, J = 7.9 Hz, NH), 6.82 (m, 6-H₂), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 5-H₂), 10.13 (br, COOH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, 296 K): δ = 14.9 (9-C), 28.4 (12-C), 37.0 (3-C), 54.5 (2-C), 63.5 (8-C), 80.3 (11-C), 114.7 (6-C), 127.7 (4-C), 130.5 (5-C), 155.5 (10-C), 158.7 (7-C), 176.6 (1-C) ppm.

6.3.3. Synthese von *O*-Ethyltyrosin-NCA **74**

Die NCA-Synthese wird unter Schlenkbedingungen in Abwandlung an eine Literaturvorschrift^[216] durchgeführt. Es werden 8.70 g Boc-*O*-ethyl-L-tyrosin **75** (28.10 mmol, 1.00 Äq.) in 340 mL trockenem Ethylacetat suspendiert. Daraufhin werden 2.76 g Triphosgen **40** (9.21 mmol, 0.33 Äq.) im Argongegenstrom zugegeben und die Suspension wird für 20 Minuten gerührt. Anschließend werden 1.3 mL Triethylamin **41** (9.19 mmol, 0.33 Äq.) zugetropft, wobei direkt das Ausfallen des Triethylammoniumsalzes **69** zu beobachten ist. Die Reaktion wird über Nacht gerührt und auf -10°C abgekühlt um das Ausfallen des Salzes **69** zu vervollständigen. Der weiße Feststoff **69** wird inert abfiltriert, das Filtrat auf 0°C abgekühlt und dreimal mit eisgekühltem Wasser sowie einer eisgekühlten 0.5%-igen Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und ab sofort wieder unter Inertbedingungen gehandhabt.

Ein Teil des Ethylacetats wird abdestilliert, so dass das Volumen auf ein Drittel reduziert ist. Daraufhin wird die NCA-haltige Lösung unter Rühren zu der doppelten Menge *n*-Hexan getropft. Die Lösung wird auf -20°C gekühlt, wobei sich ein Öl abscheidet. Die überstehende Lösung wird dekantiert und das Öl im Vakuum getrocknet. Es bleiben 5.15 g eines gelben Feststoffs (77.9% der theoretischen Ausbeute) zurück. Dieser wird in 10.0 mL THF_{abs} gelöst und erneut zu 200 mL *n*-Hexan getropft. Wiederum kann das NCA nicht auskristallisiert werden und scheidet sich als Öl ab. Daher wird das Reaktionsgemisch auf 40°C erwärmt und mit so viel THF versetzt bis eine klare Lösung erhalten wird. Diese wird langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Da kein Feststoff ausfällt, wird die Lösung im Vakuum konzentriert, wobei das NCA auskristallisiert werden kann. Der Feststoff wird unter Argon filtriert, mit *n*-Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet (*m* = 1.10 g, 16.6% der theoretischen Ausbeute). Zur weiteren Aufreinigung wird dieser in 5.0 mL THF gelöst und mit 54.0 mL *n*-Hexan mit Hilfe einer Spritzenpumpe überschichtet. Über Nacht kristallisiert NCA **74** in Form eines farblosen, nadelförmigen Feststoffs aus, der unter Argon filtriert, mit *n*-Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet wird. Es werden 0.76 g des reinen NCAs **74** (11.5% der theoretischen Ausbeute) erhalten.



MA-01-7, MA01-13

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 301 K): δ = 1.32 (t, $^3J_{8,9}$ = 7.0 Hz, 9-H₃), 2.89 (dd, $^3J_{2,3a}$ = 7.2 Hz, $^2J_{3a,3b}$ = 14.2 Hz, 3a-H), 3.08 (dd, $^3J_{2,3b}$ = 4.3 Hz, $^2J_{3a,3b}$ = 14.2 Hz, 3b-H), 3.92 (q, $^3J_{8,9}$ = 7.0 Hz, 8-H₂), 4.41 (dd, $^3J_{2,3b}$ = 4.3 Hz, $^3J_{2,3a}$ = 7.2 Hz, 2-H), 6.43 (br, NH), 6.77 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.7 Hz, 6-H₂), 7.00 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.7 Hz, 5-H₂) ppm.

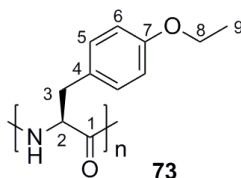
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, 301 K): δ = 14.8 (9-C), 36.8 (3-C), 59.0 (2-C), 63.5 (8-C), 115.1 (6-C), 125.4 (4-C), 130.4 (5-C), 152.3 (10-C), 158.6 (7-C), 168.9 (1-C) ppm.

6.3.4. Synthese von Poly-*O*-ethyl-L-tyrosin **73**

Die Polymerisation wird in der Glovebox in Anlehnung an die Literaturvorschrift^[186] durchgeführt. 0.76 g *O*-Ethyl-L-Tyrosin-NCA **74** (3.230 mmol, 1.0000 Äq.) werden in 30.0 mL THF_{abs} gelöst und mit 0.45 mL der (TMEDA)Ni(COD)-Initiatorlösung **53** (0.017 mmol, 0.0053 Äq.) versetzt.

Der zur Initiierung eingesetzte Ni-Komplex **53** wird zuvor in der Glovebox in Anlehnung an eine Literaturvorschrift von DEMING ET AL.^[183] hergestellt. Es werden 100 mg Ni(COD)₂ **95** (0.364 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt und der Kolben in Alufolie eingewickelt um eine Zersetzung des gelösten Ni(COD)₂ **95** zu vermeiden. Der gelbe Feststoff wird in 10 mL THF_{abs} gelöst. Zu der gelben Lösung werden mittels Hamilton-Spritze 55 µL zuvor destillativ gereinigtes Tetramethylethyldiamin **90** (TMEDA, 0.364 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Die gelbe Initiatorlösung wird für eine Stunde gerührt bevor sie zur Polymerisation eingesetzt wird.

Die Lösung wird für sechs Tage gerührt, wobei die Viskosität der gelblichen Lösung ansteigt. Zum Fällern wird die Lösung zu der zehnfachen Menge Methanol (1mM HCl) getropft. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Methanol und *n*-Hexan gewaschen und aus Benzol lyophilisiert. Es werden 0.53 g des Produkts **73** (85% der theoretischen Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffes erhalten.



MA01-11, MA01-15

¹H-NMR (CDCl₃ + TFA-*d*₁, 300 MHz, 296 K): δ = 1.29 (t, ³J_{8,9} = 7.0 Hz, 9-H₃), 2.80 (br, 3-H₂), 3.96 (q, ³J_{8,9} = 7.0 Hz, 8-H₂), 4.65 (br, 2-H), 6.75 (d, ³J_{5,6} = 8.7 Hz, 6-H₂), 7.00 (d, ³J_{5,6} = 8.7 Hz, 5-H₂) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃ + TFA-*d*₁, 75 MHz, 296 K): δ = 14.4 (9-C), 37.8 (3-C), 55.1 (2-C), 64.5 (8-C), 115.3 (6-C), 127.1 (4-C), 130.5 (5-C), 157.8 (7-C), 171.5 (1-C) ppm.

IR (ATR): ν = 3283 (CONH, Amid A), 3059 (CONH, Amid B), 3033 (aromat. CH), 2978, 2927, 2870 (Ethyl, CH₂ und CH₃), 1658 (CONH, Amid I *random coil*), 1612 (Aromat), 1583, 1537 (CONH, Amid II *random coil*), 1510 (CONH, Amid II α -Helix) cm⁻¹.

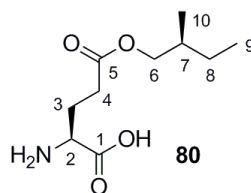
6.4. Synthese von Poly- γ -glutamaten mit chiraler Seitenkette

6.4.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von γ -(2-Methyl)butyl-glutamaten (AAV 3)

15.0 g Glutaminsäure (L-Glutaminsäure **7** oder D-Glutaminsäure *ent*-**7**, 101 mmol, 1.0 Äq.) sowie 10.0 g Na₂SO₄ (106 mmol, 1.0 Äq.) werden in Abwandlung an eine Literaturvorschrift von ALBERT ET AL.^[223] in 150 mL 2-Methylbutan-1-ol (enantiomerenrein (*S*)-konfiguriert **82** oder als racemisches Gemisch *rac*-**82**) suspendiert und mit 28.0 mL HBF₄-Diethyletherkomplex **81** (54% HBF₄ in Et₂O; 202.0 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, zur besseren Filtrierbarkeit mit 60 mL THF verdünnt und über Celite filtriert. Daraufhin wird das Filtrat mit 31.0 mL Triethylamin **41** (222 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Das THF wird am Rotationsverdampfer entfernt, wobei die Wasserbadtemperatur unter 40°C gehalten wird. Im Anschluss wird die Suspension in 750 mL eines Ethylacetat-Ethanol-Gemisches (8:2) für 15 Minuten gerührt um die Triethylammoniumsalze in Lösung zu bringen. Das feinpulvrige Produkt wird abfiltriert und der Filtrückstand sorgfältig mit dem Lösungsmittelgemisch gewaschen. Das Rohprodukt wird im Anschluss aus einer Wasser-Aceton-Lösung (1:2) umkristallisiert. Die reinen Glutaminsäureester **80**, **87** und **88** werden in Form farbloser, glänzender Blättchen erhalten.

Synthese von γ -2-(S)-(Methyl)butyl-L-glutamat **80**

Die Synthese wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV **3** durchgeführt. Es werden L-Glutaminsäure **7** und (S)-2-(Methylbutyl)butan-1-ol **82** eingesetzt und 16.68 g (76.0% der theoret. Ausbeute) γ -2-(S)-(Methyl)butyl-L-glutamat **80** erhalten.



SH03-2

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 300 K, $\text{D}_2\text{O} + \text{DCl}$): $\delta = 0.85$ (t, $^3J_{8,9} = 7.5$ Hz, 9- H_3), 0.89 (d, $^3J_{7,10} = 6.9$ Hz, 10- H_3), 1.18 (m, 8a-H), 1.38 (m, 8b-H), 1.73 (m, 7-H), 2.25 (m, 3- H_2), 2.65 (pseudo-t, $^3J_{3,4} = 6.8$ Hz, 4- H_2), 3.95 (dd, $^3J_{6,7} = 6.7$ Hz, $^2J_{6a,6b} = 10.6$ Hz, 6a-H), 4.02 (dd, $^3J_{6,7} = 6.0$ Hz, $^2J_{6a,6b} = 10.6$ Hz, 6b-H), 4.12 (pseudo-t, $^3J_{2,3} = 6.7$ Hz, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, 300 K, $\text{D}_2\text{O} + \text{DCl}$): $\delta = 10.4$ (9-C), 15.5 (10-C), 24.9 (3-C), 25.4 (8-C), 29.7 (4-C), 33.5 (7-C), 52.0 (2-C), 70.3 (6-C), 171.3 (1-C), 174.7 (5-C) ppm.

IR (KBr-Pressling): $\nu = 2966$ (OH), 2136, 1739 (C=O) cm^{-1} .

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 31.6^\circ$ (c = 1, 0.1 M HCl)

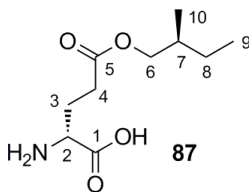
ESI-MS: 218.1 [M+H], 240.1 [M+Na] m/z.

EA [%]:	$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4$	berechnet:	C 55.28	H 8.81	N 6.45
		gefunden:	C 54.85	H 8.81	N 6.37

Smp.: 153°C.

Synthese von γ -2-(S)-(Methyl)butyl-D-glutamat **87**

Die Synthese wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV°3 durchgeführt. Es werden D-Glutaminsäure **ent-7** und (S)-2-Methylbutylbutan-1-ol **82** eingesetzt und 12.57 g (56.7% der theoret. Ausbeute) γ -2-(S)-(Methyl)butyl-D-glutamat **87** erhalten.



SH03-1

¹H-NMR (300 MHz, 300 K, D₂O + DCl): δ = 0.83 (t, $^3J_{8,9}$ = 7.5 Hz, 9-H₃), 0.86 (d, $^3J_{7,10}$ = 6.9 Hz, 10-H₃), 1.16 (m, 8a-H), 1.35 (m, 8b-H), 1.69 (m, 7-H), 2.23 (m, 3-H₂), 2.62 (pseudo-t, $^3J_{3,4}$ = 6.8 Hz, 4-H₂), 3.90 (dd, $^3J_{6,7}$ = 6.6 Hz, $^2J_{6a,6b}$ = 10.8 Hz, 6a-H), 3.99 (dd, $^3J_{6,7}$ = 6.0 Hz, $^2J_{6a,6b}$ = 10.8 Hz, 6b-H), 4.10 (pseudo-t, $^3J_{2,3}$ = 6.7 Hz, 2-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, 300 K, D₂O + DCl): δ = 10.5 (9-C), 15.5 (10-C), 24.9 (3-C), 25.4 (8-C), 29.7 (4-C), 33.5 (7-C), 52.0 (2-C), 70.3 (6-C), 171.3 (1-C), 174.5 (5-C) ppm.

IR (KBr-Pressling): ν = 2961 (OH), 2134, 1727(C=O) cm⁻¹.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = -38.2° (c = 1, 0.1 M HCl)

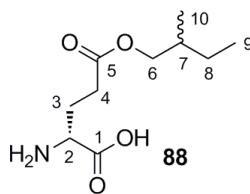
ESI-MS: 218.1 [M+H] m/z.

EA [%]:	C ₁₀ H ₁₉ NO ₄	berechnet:	C 55.28	H 8.81	N 6.45
		gefunden:	C 55.03	H 8.81	N 6.36

Smp.: 153°C.

Synthese von γ -2-*rac*-(Methyl)butyl-D-glutamat **88**

Die Synthese wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV°3 durchgeführt. Es werden D-Glutaminsäure *ent*-**7** und *rac*-2-Methylbutylabutan-1-ol *rac*-**82** eingesetzt und 15.83 g (71.5% der theoret. Ausbeute) γ -2-*rac*-(Methyl)butyl-D-glutamat **88** erhalten.



SH03-8

¹H-NMR (500 MHz, 300 K, D₂O + DCl): δ = 0.91 (t, ³J_{8,9} = 7.5 Hz, 9-H₃), 0.94 (d, ³J_{7,10} = 6.9 Hz, 10-H₃), 1.23 (m, 8a-H), 1.43 (m, 8b-H), 1.77 (m, 7-H), 2.30 (m, 3-H₂), 2.70 (m, 4-H₂), 3.99 (m, 6a-H), 4.06 (m, 6b-H), 4.16 (pseudo-t, ³J_{2,3} = 6.8 Hz, 2-H) ppm.

Aus dem Spektrum ist erkennbar, dass ein Gemisch der Diastereomere vorliegt. Eine genaue Zuordnung ist jedoch aufgrund der geringen Verschiebungsdifferenz der Signale nicht möglich.

¹³C-NMR (125 MHz, 300 K, D₂O + DCl): δ = 10.6 (9-C), 15.7 (10-C), 25.1 (3-C), 25.6 (8-C), 29.9 (4-C), 33.6 (7-C), 52.2 (2-C), 70.5 (6-C), 171.5 (1-C), 174.8 (5-C) ppm.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -27.4^\circ$ (c = 1, 0.1 M HCl)

6.4.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4) zur Synthese von γ -(2-Methyl)butylglutaminsäure-*N*-carboxyanhydriden

Synthese der NCAs

Unter Schlenkbedingungen werden die Glutamate **80**, **87** oder **88** (1.0 Äq.) vorgelegt, erneut im Vakuum getrocknet und in THF_{abs} (10 mL/g) suspendiert. Die Suspension wird daraufhin in Abwandlung einer Literaturvorschrift von FULLER ET AL.^[168] mit Phosgenlösung (20% in Toluol, 1.2 Äq.) versetzt und für 2 h bei 35°C gerührt. Dabei lösen sich die Glutamate **80**, **87** oder **88** bei der Umsetzung zum *N*-Carboxyanhydrid **83**, **84** oder **89** (im Fall des D-Glutamats **87** etwas langsamer). Daraufhin wird das THF sowie überschüssiges Phosgen **38** im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand über Nacht im Vakuum getrocknet.

Das Rohprodukt wird in trockenem Ethylacetat gelöst und mit einem Eisbad abgekühlt. Daraufhin wird die organische Phase mehrfach in Anlehnung an eine Literaturvorschrift von POCHÉ ET AL.^[172] mit eiskaltem Wasser gewaschen bis der pH-Wert nahezu neutral ist. Die Ethylacetatphase wird sorgfältig mit MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat von jetzt an wieder unter Schlenkbedingungen gehandhabt. Daraufhin wird das Lösungsmittel entfernt und das verbleibende Öl im Hochvakuum getrocknet. Ausbeuten und eingesetzte Mengen sind in Tabelle 6-4 und Tabelle 6-5 zusammengestellt.

Chromatographische Aufreinigung

Die chromatographische Aufreinigung der NCAs wird in Anlehnung an eine Literaturvorschrift von KRAMER ET AL.^[173] durchgeführt. Im Gegensatz zur Literatur wird jedoch nicht in einer Glovebox gearbeitet. Der gewählte apparative Aufbau zur Chromatographie unter Schutzgasbedingungen ist in Abbildung 6-1 dargestellt.

Kieselgel (60 Å, 0.06-0.20 nm, Acros Organics) wird zunächst im Trockenschrank bei 100°C vorgetrocknet und dann für drei Tage in einer Heizpistole bei 150°C unter Vakuum getrocknet. In einem 500 mL-Schlenkkolben werden zunächst 250 mL getrocknetes *n*-Hexan vorgelegt und mit 250 mL trockenem Ethylacetat vermischt, so dass ein Laufmittel *n*-Hexan/Ethylacetat im Volumenverhältnis von (1:1) entsteht.

Zunächst wird die untere Hälfte der Apparatur (bis zur Inertfritte) aufgebaut und ausgeheizt. Das getrocknete Kieselgel wird im leichten Argongegenstrom auf die Inertfritte aufgegeben (ca. 4 · 10 cm Säule). Daraufhin wird der obere Teil der Apparatur aufgesetzt und die gesamte Apparatur inklusive des Kieselgels erneut ausgeheizt. Dabei ist besonders beim Spülen mit Argon zu beachten, dass vorsichtig gearbeitet wird, so dass das Kieselgel nicht in der ganzen Apparatur

verteilt wird. Des Weiteren werden parallel ca. fünf Schlenkkolben ausgeheizt, die als Auffangkolben für die später zu sammelnden Fraktionen dienen.

Das Laufmittel wird im Argongegenstrom in den Tropftrichter mit Druckausgleich gefüllt. Durch langsames Auftropfen des Laufmittels wird das Kieselgel benetzt.

Daraufhin wird das als Öl vorliegende NCA in möglichst wenig Ethylacetat gelöst und mit einer Spritze über den Hahn oberhalb der Inertfritte auf die Säule aufgegeben (ggf. über einen Spritzenfilter, falls keine klare Lösung erhalten wird). Es werden durch Austausch der Vorlagekolben im Argongegenstrom ca. 50 mL große Fraktionen gesammelt. Die NCA-haltigen Fraktionen werden mittels Dünnschichtchromatographie identifiziert ($R_f = 0.46$; Edukt $R_f \sim 0$). Als Laufmittel wird wiederum das getrocknete Lösungsmittelgemisch verwendet. Die DC-Kammer wird zuvor mit Argon gespült und mit Molsieb versetzt. Unter diesen Bedingungen wird für die NCA-Fraktionen nur ein Spot auf der DC-Platte beobachtet.

Die NCA-haltigen Fraktionen werden in tarierte und mit Rührfisch bestückte Schlenkkolben überführt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Durch Lösen der NCAs in getrocknetem Dichlormethan ist es möglich das NCA auf verschiedene Kolben aufzuteilen und verschiedene Polymerisationsbedingungen zu testen. Beim Entfernen des Dichlormethans im Vakuum, kühlt der Kolben sich ab und es ist eine Kristallisation des NCAs zu beobachten. Das farblose, kristalline NCA kann nun effizient im Vakuum von Lösungsmittelresten getrocknet und zur Polymerisation in die Glovebox überführt werden. Vor der Polymerisation wird in der Glovebox eine NMR-Probe des NCAs vorbereitet um die Reinheit des NCAs zu bestätigen.

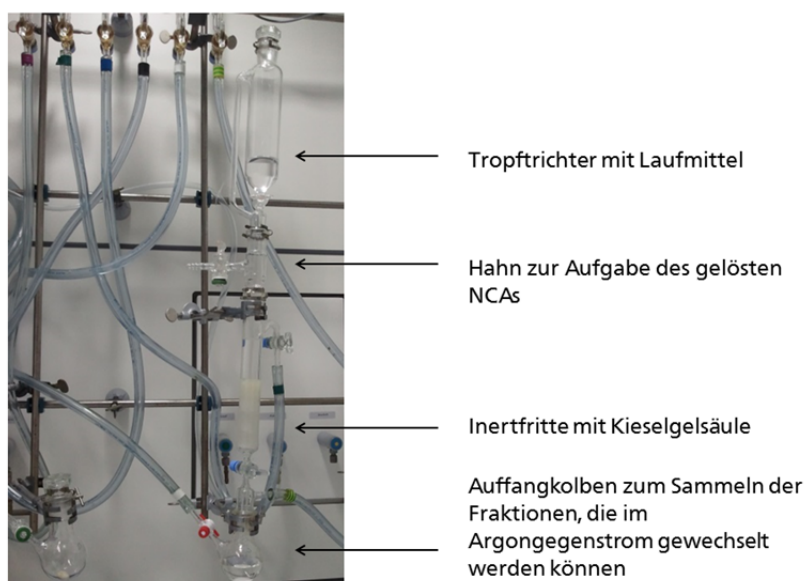


Abbildung 6-1: Apparativer Aufbau zur chromatographischen Aufreinigung der NCAs **83**, **84** und **89** unter Schutzgas.

Synthese von γ -2-(*S*)-(Methyl)butyl-L-glutaminsäure-*N*-carboxyanhydrid **83**

Die Synthese wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 durchgeführt. Es wird γ -2-(*S*)-(Methyl)butyl-L-glutamat **80** eingesetzt. Eine Übersicht der durchgeführten Versuche ist in Tabelle 6-4 zusammengestellt.

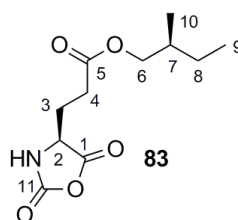
Tabelle 6-4: Übersicht der durchgeführten Synthesen von SMBLG-NCA **83**.

Exp.-Nr.	m Edukt [g]	Ausbeute [%]		Bemerkung
		Extraktion	Chromatographie	
SH03-09	4.60	68.1	12.7	Klares Öl
SH03-18	3.95	-	36.4	Farbloser Feststoff
SH03-19	5.00	71.5	32.1 ^[a]	Farbloser Feststoff
SH03-30	5.00	53.6 ^[b]	9.8	Kein NCA erhalten (NMR)
SH03-33	5.00	82.2	37.1/ (25.8) ^[c]	Farbloser Feststoff

[a] Nach der Extraktion in zwei Teile geteilt: ein Teil wird versucht aus *n*-Hexan und THF auszukristallisieren (nur Öl erhalten). Ein weiterer Teil wird chromatographisch aufgereinigt (Ausbeute bezieht sich nur auf diesen Teil).

[b] NCA-Lösung zusätzlich mit NaHCO₃-Lösung extrahiert. Dies initiiert die Zersetzung des NCAs.

[c] Nach der Extraktion Rohprodukt in zwei Teile geteilt und hintereinander chromatographisch aufgereinigt.



SH03-18

¹H-NMR (500 MHz, 300 K, CDCl₃): δ = 0.89 (t, ³J_{8,9} = 7.5 Hz, 9-H₃), 0.91 (d, ³J_{7,10} = 6.7 Hz, 10-H₃), 1.18 (m, 8a-H), 1.41 (m, 8b-H), 1.70 (m, 7-H), 2.13 (m, 3a-H), 2.26 (m, 3b-H), 2.55 (pseudo-t, ³J_{3,4} = 7.0 Hz, 4-H₂), 3.89 (dd, ³J_{6,7} = 6.7 Hz, ²J_{6a,6b} = 10.6 Hz, 6a-H), 3.98 (dd, ³J_{6,7} = 6.0 Hz, ²J_{6a,6b} = 10.6 Hz, 6b-H), 4.21 (m, 2-H), 6.89 (s, N-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, 300 K, CDCl₃): δ = 11.3 (9-C), 16.4 (10-C), 26.1 (3-C), 27.1 (8-C), 29.8 (4-C), 34.1 (7-C), 57.1 (2-C), 70.1 (6-C), 152.3 (11-C), 169.6 (1-C), 172.8 (5-C) ppm.

Synthese von γ -2-(*S*)-(Methyl)butyl-D-glutaminsäure-*N*-carboxyanhydrid **84**

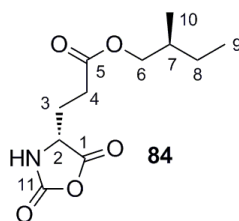
Die Synthese wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 durchgeführt. Es wird γ -2-(*S*)-(Methylbutyl)-D-glutamat **87** eingesetzt. Eine Übersicht der durchgeführten Versuche ist in Tabelle 6-5 zusammengestellt.

Tabelle 6-5: Übersicht der durchgeführten Synthesen von SMBDG-NCA **84**.

Exp.-Nr.	m Edukt [g]	Ausbeute [%]		Bemerkung
		Nach Extraktion	Chromatographie	
SH03-03	7.50	59.5	34.7 ^[a]	Verunreinigt laut NMR
SH03-14	5.00	n. b.	44.1	Farbloser Feststoff
SH03-38	5.00	n. b.	63.2	Gelbliches Pulver
SH03-42	5.10	68.5	4.8 ^[b]	Farbloser Feststoff
SH03-44	8.90	n. b.	26.6	Farbloser Feststoff
SH03-47	10.00	54.7	30.9	Farbloser Feststoff

[a] Nicht chromatographisch aufgereinigt; Umkristallisation aus n-Hexan und THF (NCA kristallisiert nicht).

[b] Apparatur undicht, daher Teil der NCA-Lösung ausgelaufen.



SH03-38

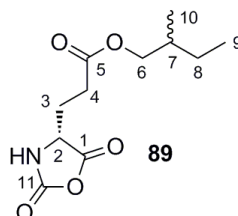
¹H-NMR (700 MHz, 300 K, CDCl₃): δ = 0.89 (t, ³J_{8,9} = 7.5 Hz, 9-H₃), 0.90 (d, ³J_{7,10} = 6.7 Hz, 10-H₃), 1.17 (m, 8a-H), 1.40 (m, 8b-H), 1.69 (m, 7-H), 2.11 (m, 3a-H), 2.26 (m, 3b-H), 2.55 (pseudo-t, ³J_{3,4} = 7.0 Hz, 4-H₂), 3.88 (dd, ³J_{6,7} = 6.7 Hz, ²J_{6a,6b} = 10.7 Hz, 6a-H), 3.98 (dd, ³J_{6,7} = 6.0 Hz, ²J_{6a,6b} = 10.7 Hz, 6b-H), 4.40 (pseudo-t, ³J_{2,3} = 6.2 Hz, 2-H), 6.77 (br, N-H) ppm.

¹³C-NMR (175 MHz, 300 K, CDCl₃): δ = 11.3 (9-C), 16.4 (10-C), 26.1 (3-C), 27.1 (8-C), 29.9 (4-C), 34.2 (7-C), 57.2 (2-C), 70.1 (6-C), 152.1 (11-C), 169.6 (1-C), 172.9 (5-C) ppm.

IR (ATR): ν = 3290 (NH), 2962, 2935, 2877, 1850 (NCA-CO), 1790 (NCA-CO), 1733 (COOR), 1651 (CONH) cm⁻¹.

Synthese von γ -2-*rac*-(Methyl)butyl-D-glutaminsäure-*N*-carboxyanhydrid **89**

Die Synthese wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 durchgeführt. Es werden 5.93 g γ -2-*rac*-(Methylbutyl)-D-glutamat **87** eingesetzt und 1.25 g NCA **89** (18.8% der theoret. Ausbeute) erhalten.



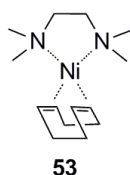
SH03-11

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 300 K, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (t, $^3J_{8,9} = 7.5$ Hz, 9- H_3), 0.91 (d, $^3J_{7,10} = 6.7$ Hz, 10- H_3), 1.18 (m, 8a-H), 1.41 (m, 8b-H), 1.70 (m, 7-H), 2.13 (m, 3a-H), 2.26 (m, 3b-H), 2.55 (pseudo-t, $^3J_{3,4} = 7.0$ Hz, 4- H_2), 3.89 (m, 6a-H), 3.98 (m, 6b-H), 4.42 (m, 2-H), 6.85 (s, N-H) ppm.

Aus dem Spektrum ist erkennbar, dass ein (racemisches) Gemisch der Diastereomere vorliegt. Eine genaue Zuordnung/Integration ist jedoch aufgrund der geringen Verschiebungsdifferenz der Signale nicht möglich.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, 300 K, CDCl_3): $\delta = 11.3$ (9-C), 16.4 (10-C), 26.1 (3-C), 27.1 (8-C), 29.8 (4-C), 34.1 (7-C), 57.1 (2-C), 70.1 (6-C), 152.2 (11-C), 169.6 (1-C), 172.8 (5-C) ppm.

6.4.3. Synthese des Ni-Komplexes 53



Der zur Initiierung eingesetzte Ni-Komplex **53** wird in der Glovebox in Anlehnung an eine Literaturvorschrift von DEMING ET AL.^[183] hergestellt. Es werden 100 mg Ni(COD)₂ **95** (0.364 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt und der Kolben in Alufolie eingewickelt um eine Zersetzung des gelösten Ni(COD)₂ **95** zu vermeiden. Der gelbe Feststoff wird in 10 mL absolutiertem Lösungsmittel (THF_{abs} oder DCM_{abs}) gelöst. Zu der gelben Lösung werden mittels Hamilton-Spritze 55 µL Tetramethylethyldiamin **90** (TMEDA, 0.364 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Die gelbe Initiatorlösung wird für eine Stunde gerührt bevor sie zur Polymerisation eingesetzt wird.

Tabelle 6-6: Übersicht der durchgeführten Versuche zur Synthese des Ni-Katalysators **53**.

Experiment-nummer	Polymerisation (Exp.-Nr.)	Lösungs-mittel	Aufreinigung TMEDA 90	Bemerkung
SH03-12	SH03-13	DCM _{abs}	Methode A ^[c]	Grünfärbung
SH03-15	SH03-16	DCM _{abs} ^[a]	Methode A ^[c]	Grünfärbung, trüb
SH03-20	SH03-21; SH03-22	THF _{abs} ^[a]	Methode A ^[c]	Schwarzfärbung
SH03-24	.. ^[a]	THF _{abs} , entgast	Methode B ^[d]	Schwarzfärbung
SH03-25	.. ^[a]	THF _{abs} , nicht entgast	Methode B ^[d]	Schwarzfärbung
SH03-26	.. ^[a]	DCM _{abs}	Methode B ^[d]	Schwarzfärbung
SH03-27	.. ^[a]	THF _{abs} , entgast	Methode C ^[d]	Gelb
SH03-31	SH03-32	THF _{abs} , entgast	Methode C ^[d]	Nach 1 Woche Schwarz
SH03-34	SH03-35	THF _{abs} , entgast ^[b]	Methode C ^[d]	Mit der Zeit schwarzer Feststoff
SH03-36	SH03-37	THF _{abs} , entgast ^[b]	Methode C ^[d]	Olivgrüne Färbung
SH03-39	SH03-40	THF _{abs} , entgast ^[b]	Methode C ^[d]	Orange, schwarzer Feststoff
SH03-48	SH03-49; SH03-50	THF _{abs} , entgast ^[b]	Methode C ^[d]	Orange, schwarzer Feststoff

[a] Test der Beständigkeit des Katalysators, geringere Menge an Ni(COD)₂ eingesetzt.

[b] Zuvor über Natrium getrocknet (Benzophenon als Indikator), destilliert und mehrfach entgast.

[c] Über CaH₂ destilliert und entgast.

[d] Neu bestellt, aus Septenflasche entnommen.

[e] Über KOH und Buttersäureanhydrid destilliert und entgast.

6.4.4. Synthese von Poly- γ -2-(methylbutyl)-glutamat

Variante A: Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 5 zur Polymerisation mit Ni-Katalysator

Die Polymerisation wird in der Glovebox durchgeführt. NCA **83**, **84** oder **89** wird in Anlehnung an DEMING^[186] in absolutiertem Lösungsmittel (20 mL/g, THF_{abs} oder DCM_{abs}) gelöst und mittels Hamilton-Spritze mit der zuvor vorbereiteten Ni-Initiatorlösung entsprechend des Initiator zu Monomer Verhältnisses versetzt (eine Übersicht der Versuche ist in Tabelle 6-7 und Tabelle 6-8 zusammengestellt). Die Polymerisation wird entsprechend der angegebenen Zeit bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Reaktionslösung wird zum Ausfällen in HCl-haltiges Methanol getropft. Der farblose Niederschlag wird je nach Beschaffenheit entweder durch Zentrifugieren oder Abfiltrieren isoliert, in einen Kolben überführt und im Vakuum getrocknet. Daraufhin wird das Polymer **79**, **85** oder **86** erneut in einer minimalen Menge THF gelöst und ein weiteres Mal in Methanol gefällt. Im Anschluss wird das Polymer **79**, **85** oder **86** aus Benzol lyophilisiert. Das aufgereinigte Polymer **79**, **85** oder **86** wird als weißer amorpher Feststoff erhalten.

Tabelle 6-7: Übersicht der durchgeführten Polymerisationsversuche zur Synthese von PSMBLG **79** nach Variante A (AAV 5).

Experiment-nummer	Monomer 83	Lösungsmittel	Initiator	[I]/[M]	Ausbeute [%]	Reaktionszeit [d]	P _n ^[d]
SH03-21	SH03-18	DCM _{abs}	SH03-20 (in THF) ^[c]	1/100	64.2	4 d	~110
SH03-22	SH03-18	THF _{abs}	SH03-20 ^[c]	1/100	61.4	4 d	~68
SH03-32	SH03-30	THF _{extra,abs} ^[a]	SH03-31	1/50	-	4 d	-
SH03-35	SH03-33a	THF _{abs}	SH03-34	1/100	12.0	5 d	~77
SH03-37	SH03-33b	THF_{abs}^[b]	SH03-36	1/100	61.0	5 d	~85^[f]

[a] Verwendung von 25 mL/g Lösungsmittel berechnet auf das eingesetzte Edukt; THF aus Septenflaschen mit höherem Reinheitsgrad der Marke Acroseal.

[b] Zuvor über Natrium getrocknet (Benzophenon als Indikator), destilliert und mehrfach entgast.

[c] Schwarzer Feststoff in der Reaktionslösung indiziert eine Zersetzung des Ni-Komplexes **53**.

[d] Abschätzung anhand des intensivsten Peaks im MALDI-TOF-MS-Spektrum.

[e] Keine Abschätzung möglich.

[f] Polymer bildet LLC-Phasen aus; MALDI-TOF-Spektrum des Polymers gezeigt in Abbildung 4-11.

Tabelle 6-8: Übersicht der durchgeführten Polymerisationsversuche zur Synthese von PSMBDG **85** nach Variante A (AAV 5).

Experiment nummer	Monomer 84	Lösungs-mittel	Initiator	[I]/[M]	Ausbeute [%]	Reaktions-zeit [d]	P _n ^[c]
SH03-16	SH03-14	DCM _{abs}	SH03-15	1/100	70.0	7	~100
SH03-40	SH03-33b	THF _{abs} ^[a]	SH03-09	1/100	57.5	8	_ ^[d]
SH03-45	SH03-44	THF _{abs} ^[a]	Keine Nummer	1/50	46.2 ^[b]	10	~38
SH03-49	SH03-47	THF_{abs} ^[a]	SH03-48	1/50	100.0^[b]	7	~79
SH03-50	SH03-47	THF _{abs} ^[a]	SH03-48	1/100	88.4 ^[b]	6	~86

[a] Zuvor über Natrium getrocknet (Benzophenon als Indikator), destilliert und mehrfach entgast;

[b] Polymer fällt als kurzfädiger Niederschlag; SH03-49 bildet LLC-Phasen aus (SH03-45 und SH03-50 nicht getestet).

[c] Abschätzung anhand des intensivsten Peaks im MALDI-TOF-MS-Spektrum.

[d] Keine Abschätzung möglich.

Variante B: Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 6 zur Polymerisation mit Triethylamin **41**

Die Polymerisation wird in der Glovebox durchgeführt. NCA **83**, **84** oder **89** wird in absolutiertem Lösungsmittel (20 mL/g, THF_{abs} oder DCM_{abs}) gelöst und mittels einer Hamilton-Spritze mit dem Initiator Triethylamin **41** entsprechend des Initiator zu Monomer Verhältnisses versetzt (eine Übersicht der Versuche sind in Tabelle 6-9 und Tabelle 6-10 zusammengestellt). Die Polymerisation wird wenn nicht anders vermerkt für eine Woche bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die Reaktionslösung wird zum Ausfällen in HCl-haltiges Methanol getropft. Der farblose Niederschlag wird je nach Beschaffenheit entweder durch Zentrifugieren oder abfiltrieren isoliert, in einen Kolben überführt und im Vakuum getrocknet. Daraufhin wird das Polymer **79**, **85** oder **86** erneut in einer minimalen Menge THF gelöst und ein weiteres Mal in Methanol gefällt. Im Anschluss wird das Polymer **79**, **85** oder **86** aus Benzol lyophilisiert. Das aufgereinigte Polymer **79**, **85** oder **86** wird als farbloser amorpher Feststoff erhalten.

Tabelle 6-9: Übersicht der durchgeführten Polymerisationsversuche zur Synthese von PSMBLG **79** nach Variante B (AAV 6).

Experiment nummer	Monomer 83	Lösungs- mittel	Initiator	[I]/[M]	Ausbeute [%]	LLC-Phase?
SH03-10	SH03-09	DCM _{abs}	TEA 41	1/100	30.0	ja
SH03-29	SH03-19	THF _{extra,abs}	TEA 41	1/50	45.4	ja

Tabelle 6-10: Übersicht der durchgeführten Polymerisationsversuche zur Synthese von PSMBDG **85** nach Variante B (AAV 6).

Experiment- nummer	Monomer 84	Lösungs- mittel	Initiator	[I]/[M]	Ausbeute [%]	LLC-Phase?
SH03-17	SH03-14	DCM _{abs}	TEA 41	1/100	11.9	Nein ^[c]
SH03-43	SH03-42	THF _{abs} ^[a]	TEA 41	1/50	73.2	Nicht getestet
SH03-46	SH03-44	THF _{abs} ^[a]	TEA 41	1/50	48.7	ja

[a] Zuvor über Natrium getrocknet (Benzophenon als Indikator), destilliert und mehrfach entgast.

[b] MALDI-TOF-MS-Spektrum des Polymers in Abbildung 4-10 gezeigt.

Variante C: Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 7 zur Polymerisation unter Argondurchfluss

Die Polymerisation wird unter Schlenkbedingungen durchgeführt. NCA **84** wird in Anlehnung an Lit.^[177] in DMF_{abs} (30 mL/g) gelöst und mittels einer Hamilton-Spritze mit dem Initiator (*n*-Butylamin **72** oder Triethylamin **41**) entsprechend des Initiator zu Monomer Verhältnisses versetzt (eine Übersicht der Versuche ist in Tabelle 6-11 zusammengestellt). Die Polymerisation wird entsprechend der angegebenen Zeit bei Raumtemperatur fortgesetzt. Dabei wird über eine Kanüle Argon zur Entfernung des entstehenden Kohlenstoffdioxids aus dem Reaktionsgefäß durchgeleitet. Die Reaktionslösung wird zum Ausfällen in HCl-haltiges Methanol getropft. Der farblose Niederschlag wird durch Zentrifugieren isoliert, in einen Kolben überführt und im Vakuum getrocknet. Daraufhin wird das Polymer **79**, **85** oder **86** erneut in einer minimalen Menge THF gelöst und ein weiteres Mal in Methanol gefällt. Im Anschluss wird das Polymer **79**, **85** oder **86** aus Benzol lyophilisiert. Das aufgereinigte Polymer **79**, **85** oder **86** wird als weißer amorpher Feststoff erhalten.

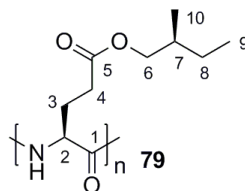
Tabelle 6-11: Übersicht der durchgeführten Polymerisationsversuche zur Synthese von PSMBDG **85** nach Variante C (AAV 7).

Experiment-nummer	Monomer 84 (Exp.-Nr.)	Lösungs-mittel	Initiator	[M]/[I]	Ausbeute [%]	Reaktionszeit [d]
SH03-04	SH03-03 ^[a]	DMF _{abs}	<i>n</i> -Butylamin 72	1/25	20.8	3 ^[b]
SH03-05	SH03-03 ^[a]	DMF _{abs}	Triethylamin 41	1/50	51.3	5

[a] NCA **84** ist nicht auskristallisiert und wurde nicht chromatographisch aufgereinigt. Im ¹H-NMR-Spektrum sind noch Verunreinigungen auszumachen.

[b] Während der Polymerisation fällt Polymer aus, das die Kanüle zusetzt und somit den Argondurchfluss blockiert. MALDI-TOF-MS-Spektrum dieses Polymers ist in Abbildung 4-10 gezeigt.

Charakterisierung von Poly- γ -2-(*S*)-(methylbutyl)-L-glutamat (PSMBLG) **79**



SH03-22 (NMR), SH03-37 (IR)

¹H-NMR (400 MHz, 300 K, CDCl₃): δ = 0.89 (br, 9-H₃, 10-H₃), 1.16 (br, 8a-H), 1.41 (br, 8b-H), 1.69 (br, 7-H), 2.15 (br, 3a-H), 2.35 (br, 4-H₂), 2.68 (br, 3b-H), 3.85, 3.98 (br, 6-H₂, 2-H), 8.36 (br, N-H) ppm.

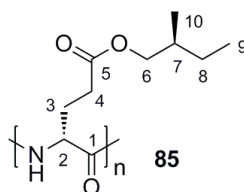
Für die NMR-Analytik wurde ein kurzkettiges Polymer verwendet, das eine Zuordnung der Signale ermöglicht.

¹³C-NMR (100 MHz, 300 K, CDCl₃): δ = 11.3 (9-C), 16.6 (10-C), 26.2 (3-C, 8-C), 31.4 (4-C), 34.3 (7-C), 57.4 (2-C), 69.3 (6-C), 172.6 (5-C), 175.7 (1-C) ppm.

IR (ATR): ν = 3290 (CONH, Amid A), 3064 (CONH, Amid B) 2963, 2931, 2877 (Alkyl), 1732 (COOR), 1652 (CONH, Amid I), 1545 (CONH, Amid II), cm⁻¹.

LLC: Polymer SH03-10, SH03-29 und SH03-37 zeigen bei 12 wt.-% in CDCl₃ flüssigkristallines Verhalten.

Charakterisierung von Poly- γ -2-(*S*)-(methyl)butyl-D-glutamat (PSMBDG) **85**



SH03-5

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 300 K, CDCl_3): δ = 0.90 (br, 9- H_3 , 10- H_3), 1.17 (br, 8a-H), 1.42 (br, 8b-H), 1.69 (br, 7-H), 2.16 (br, 3a-H), 2.35 (br, 4- H_2), 2.68 (br, 3b-H), 3.87, 3.96 (br, 6- H_2 , 2-H), 8.36 (br, N-H) ppm.

Für die NMR-Analytik wurde ein kurzkettiges Polymer verwendet, das eine Zuordnung der Signale ermöglicht.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, 300 K, CDCl_3): δ = 11.3 (9-C), 16.5 (10-C), 26.1 (3-C, 8-C), 31.4 (4-C), 34.3 (7-C), 57.3 (2-C), 69.2 (6-C), 172.5 (5-C), 175.7 (1-C) ppm.

IR (ATR): ν = 3287 (CONH), 3058, 2962, 2934, 2877, 1731 (COOR), 1651 (CONH), 1546 cm^{-1} .

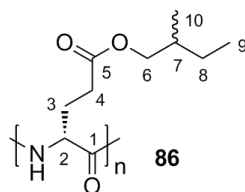
LLC: Polymere SH03-46, SH03-49 zeigen bei 12 wt.-% in CDCl_3 flüssigkristallines Verhalten.

Tabelle 6-12: Übersicht der Löslichkeit des Polymers **85** in verschiedenen Lösungsmitteln (steigender Polarität). Getestet mit SH03-16 und einer Konzentration von 1 mg mL^{-1} .

Lösungsmittel	Raumtemperatur	40°C
<i>n</i> -Hexan	○	○
Toluol	+	+
Benzol	+	+
Chloroform	+	+
Dichlormethan	+	+
THF	+	+
DMSO	-	○
Acetonitril	○	○
Trifluoroethanol (TFE)	+	+
DMF	-	-/○

+ gut löslich, ○ teilweise löslich, - nicht löslich.

Charakterisierung von Poly- γ -2-*rac*-(methyl)butyl-L-glutamat 86



SH03-13

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 300 K, CDCl_3): δ = 0.90 (br, 9- H_3 , 10- H_3), 1.17 (br, 8a-H), 1.42 (br, 8b-H), 1.69 (br, 7-H), 2.16 (br, 3a-H), 2.35 (br, 4- H_2), 2.68 (br, 3b-H), 3.87, 3.96 (br, 6- H_2 , 2-H), 8.36 (br, N-H) ppm.

Für die NMR-Analytik wurde ein kurzkettiges Polymer verwendet, das eine Zuordnung der Signale ermöglicht.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, 300 K, CDCl_3): δ = 11.3 (9-C), 16.5 (10-C), 25.9 (3-C), 26.2 (8-C), 31.3 (4-C), 34.3 (7-C), 57.2 (2-C), 69.2 (6-C), 172.5 (5-C), 175.7 (1-C) ppm.

LLC: Polymer SH03-13 zeigt bei 12 wt.-% in CDCl_3 kein flüssigkristallines Verhalten.

IR (ATR): ν = 3290 (CONH), 3064, 2962, 2935, 2877, 1732 (COOR), 1652 (CONH), 1546 cm^{-1} .

6.5. NMR-Messungen und RDC-Auswertung

6.5.1. Präparation anisotroper NMR-Proben

Auf einem Wägepapier werden 40-80 mg des Polymers eingewogen, die durch Rollen verdichtet werden. Das Polymer wird in ein tariertes NMR-Röhrchen überführt. Zu dem Polymer wird CDCl_3 (bzw. ein anderes deuteriertes Lösungsmittel) hinzugegeben, sodass als Start eine Gewichtskonzentration von ca. 12 wt.-% vorliegt. Nach dem Lösen des Polymers wird die Probe durch hin- und herzentrifugieren homogenisiert. Mittels ^2H -NMR Spektroskopie wird die Probe hinsichtlich ihres anisotropen Verhaltens getestet. Die Probe wird so lange mit Lösungsmittel versetzt und homogenisiert bis die kritische Konzentration des Polymers in dem Lösungsmittel unterschritten wurde und neben den anisotropen Signalen, die auf der Quadrupolaufspaltung der Deuteriumkerne des Lösungsmittels basieren, auch isotrope Anteile des Lösungsmittels im Spektrum zu erkennen sind.

Bei einer Konzentration etwas oberhalb der kritischen Konzentration wird die Probe mit dem Analyten versetzt. Zudem wird eine Kapillare mit deuteriertem Lösungsmittel hinzugegeben, die ein Locksignal liefert und als Referenz für die im Flüssigkristall ggf. veränderte chemische Verschiebung dient.

Durch mehrfaches Zentrifugieren der Probe wird diese homogenisiert. Die Homogenität der Probe wird mittels ^2H -NMR Spektroskopie überprüft. Die Linienbreite im Deuteriumspektrum sollte < 10 Hz sein. Teilweise dauert es bis die flüssigkristalline Phase sich im Magnetfeld equilibriert hat und sich eine akzeptable Linienbreite einstellt, da ein Übergang von einer cholesterischen zu einer nematischen Phase stattfindet. Die Homogenität der Probe entlang der z-Achse wird zudem mittels ^2H -NMR-*Imaging* überprüft. Mithilfe der *Images* wird der Shim beurteilt.^[39]

Die Lösungsmittel CD_2Cl_2 und $\text{THF-}d_8$ wurden ohne weitere Aufarbeitung aus Ampullen (bezogen von der Firma Deutero GmbH) entnommen. CDCl_3 wurde vor der Verwendung über CaH_2 getrocknet, refluxiert und frisch destilliert verwendet. Die Proben wurden nicht abgeschmolzen.

Eine Übersicht der zur Bestimmung der RDCs verwendeten anisotropen Proben und deren Zusammensetzung ist in Tabelle 6-13 gegeben.

Tabelle 6-13: Übersicht der anisotropen Proben, die zur Messung der RDCs verwendet wurden.

Probe	Analyt	m _{Analyt} [mg]	Lösungs- mittel [mg]	Polymer	m _{Polymer} [mg]	w _{Polymer} ^[a] [wt.-%]	Δν _Q [Hz]	Bezeichnung Laborjournal
1	(-)-IPC 9	14.5	CD ₂ Cl ₂	PSMBLG 79 (SH03-37)	101.8	14.8	214.0	Probe_AB_2
2 ^[b]	(-)-IPC 9	9.2	THF- <i>d</i> ₈	PSMBLG 79 (SH03-37)	98.3	20.1	-	Probe_AA_2
3	(-)-Curcumol 91	9.1	CDCl ₃	PSMBDG 85 (SH03-46)	72.4	8.5	317.0	Probe_AF
4	6-α-Methyl- prednisolon 92	11.9	THF- <i>d</i> ₈	PSMBDG 85 (SH03-46)	88.4	14.0	19.8 ^[c]	Probe_AE_3
5	(-)-IPC 9	9.5	CDCl ₃	PSMBLG 79 (SH03-29)	49.0	9.5	318.0	Probe_U
6	(+)-IPC <i>ent</i> - 9	30.9	CDCl ₃	PSMBLG 79 (SH03-29)	38.5	10.0	370.0 ^[d]	Probe_T
7	(-)-IPC 9	14.8	CDCl ₃	PSMBDG 85 (SH03-46)	82.9	8.3	315.0	Probe_AC
8	(+)-IPC <i>ent</i> - 9	15.7	CDCl ₃	PSMBDG 85 (SH03-46)	63.8	8.7	315.0	Probe_AD

[a] Gewichtsanteil des Polymers bezogen auf die Gesamtmasse der Probe (Polymer, Analyt und Lösungsmittel).

[b] Die erhaltenen Spektren erlaubten nicht die Extraktion einer ausreichenden Anzahl an RDCs.

[c] Kleinere Quadrupolaufspaltung der zum O benachbarten CD₂-Gruppe.

[d] Skalierung der RDC-Daten auf eine Quadrupolaufspaltung von 318 Hz (vgl. Tabelle 6-29).

6.5.2. NMR-Experimente zur Bestimmung der Kopplungskonstanten

Die NMR-Experimente zur Bestimmung der $^1J_{\text{CH}}$ -Konstanten wurden, soweit nicht anders vermerkt, an einem AVIII-AV600 Spektrometer der Firma Bruker mit einem *triple resonance inverse* Probenkopf und einem *z*-Gradienten bei 300 K durchgeführt. Dabei wurden alle Analyten isotrop zur Bestimmung der $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungen und anisotrop zur Bestimmung der $^1T_{\text{CH}}$ -Kopplungen gemessen. Genaue Details der Mess- und Prozessierungsparameter sind an entsprechender Stelle gegeben. Die residualen dipolaren Kopplungskonstanten wurden aus den CLIP-HSQC-Experimenten^[37] (INEPT-*delay* = 145 Hz) extrahierten Kopplungskonstanten $^1T_{\text{CH}}$ entsprechend der Formel ($^1T_{\text{CH}} = ^1J_{\text{CH}} + 2\ ^1D_{\text{CH}}$) berechnet. Die $^1D_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten der Methylgruppen werden entsprechend der Literatur^[204] in die D_{CC} -Kopplungskonstanten umgerechnet.

Weisen die Proben, die zur Bestimmung der Enantiodiskriminierung verwendet werden, geringfügig unterschiedliche Quadrupolaufspaltungen auf, so wird diese Diskrepanz durch eine

Skalierung der RDC-Werte auf eine der Quadrupolaufspaltungen kompensiert. Genauere Informationen sind an entsprechender Stelle gegeben.

Zur Korrelation der RDC-Daten mit der angenommenen Struktur des Analyten, ist ein Strukturvorschlag notwendig. Strukturdaten zu IPC **9**^[105] sind bereits veröffentlicht. Strukturmodelle für (-)-Curcumol **91** sowie Methylprednisolon **92** sind im Folgenden angegeben. Das entsprechende Strukturmodell und die RDC-Daten wurden mit Hilfe des RDC-Moduls RDC@hotFCHT von SCHMIDTS^[45] der Software hotFCHT^[44] ausgewertet (SCST-fit, keine Gewichtung über D_{\max}) und korreliert.

6.5.3. Bestimmung der Enantiodifferenzierung von β -Pinen in PELG und PBLG

Zu näheren Angaben der Probenzusammensetzungen, der isotropen und anisotropen Kopplungskonstanten sowie der RDC@hotFCHT-Daten sei an dieser Stelle auf die *Supporting Information* des Papers verwiesen.^[1]

Tabelle 6-14: Strukturkoordinaten des Analyten β -Pinen **10** (für das RDC@hotFCHT Input-File).^[a]

Atom	x	y	z
C10	-4.035044	0.362146	-0.836658
C3	-2.033479	-1.054174	-0.320932
C4	-0.488959	-0.890053	-0.318503
C5	-0.077608	0.518081	0.128486
C7	-1.046963	0.995631	1.243328
C1	-1.992713	1.447387	0.090026
C6	-0.698806	1.619874	-0.799094
C9	-0.809124	1.363273	-2.297828
C8	-0.054690	2.996543	-0.595580
C2	-2.783948	0.266344	-0.394512
H5	0.996961	0.577028	0.318198
H7s	-0.653615	1.833601	1.813884
H7a	-1.428615	0.248304	1.940070
H9a	-1.270329	0.408202	-2.543883
H9b	0.179900	1.391660	-2.764563
H9c	-1.413984	2.142261	-2.769861
H8a	0.071260	3.264851	0.453226
H8b	-0.667195	3.771079	-1.065498
H8c	0.931862	3.028772	-1.066241
H1	-2.618683	2.329649	0.234480
H3a	-2.333175	-1.548448	0.607934
H3s	-2.354303	-1.719557	-1.123962
H10b	-4.576485	-0.501967	-1.205017
H10a	-4.563521	1.308169	-0.838598
H4s	-0.075331	-1.102575	-1.306795
H4a	-0.049374	-1.625042	0.360675

[a] Strukturmodell erzeugt in Avogadro^[241] und verfeinert mittels DFT-Geometrieoptimierung in ORCA^[242] (B3LYP/def2-TZV).

6.5.4. Orientierung von (-)-IPC 9 in LLC-Phasen mit verschiedenen Lösungsmitteln

Isotrope und residuale dipolare Kopplungskonstanten von (-)-IPC 9 in einer LLC-Phase aus PSMBLG 79 in CD₂Cl₂

Tabelle 6-15: Zusammenstellung der isotropen ($^1J_{CH}$), anisotropen ($^1T_{CH}$) und residualen dipolaren ($^1D_{CH}$) Kopplungskonstanten von (-)-IPC 9 in einer LLC-Phase aus PSMBLG 79 in CD₂Cl₂ (300 K, 600 MHz).

Spinpaar	$^1J_{CH}$ CLIP [a] [Hz]	$^1T_{CH}$ CLIP [b] [Hz]	$^1D_{CH}$ ($^1D_{CC}$) CLIP [Hz]
C1-H1	140.7 ±0.3	199.6 ±1.5	29.5 ±1.5
C2-H2	126.8 ±0.2	77.7 ±1.4	-24.6 ±1.4
C3-H3	141.8 ±0.1	146.3 ±2.4	2.3 ±2.4
C4-H4s	126.5 ±0.1	136.9 ±2.6	5.2 ±2.6
C4-H4a	126.7 ±0.2	- [d]	-
C5-H5	142.6 ±0.5	99.2 ±2.1	-21.7 ±2.1
C7-H7a	136.9 ±0.1	90.4 ±1.6	-23.2 ±1.6
C7-H7s	135.2 ±0.2	183.7 ±2.1	24.3 ±2.1
C8-H8	124.6 ±0.1	118.6 ±1.0	-3.0 ±1.0
C8-C6	-	-	0.81 ^[c] ±1.0
C9-H9	123.6 ±0.1	121.6 ±0.7	-1.0 ±0.7
C9-C6	-	-	0.27 ^[c] ±0.7
C10-H10	124.6 ±0.1	129.1 ±1.1	2.3 ±1.1
C10-C2	-	-	-0.62 ^[c] ±1.1

[a] (-)-IPC 9 in CD₂Cl₂ (300 K, 600 MHz, 0.56 mmol/L Analyt); Extraktion aus CLIP-HSQC-Spektrum (Aufnahme: 512 (F1)/ 8k (F2); NS: 4, Prozessierung: 1k (F1)/ 16k (F2); Auflösung: 14.8 Hz (F1)/ 0.55 Hz (F2); Apodisierung: qsine mit SSB = 2 (F1)/ qsine mit SSB = 2 (F2).

[b] (-)-IPC 9 in einer LLC-Phase aus PSMBLG 79 in CD₂Cl₂ (300 K, 600 MHz, w_{Polymer} = 14.8 wt.-%, |Δν_Q| = 214.0 Hz, genaue Zusammensetzung in Tabelle 6-13, Probe 1), Aceton-*d*₆ Kapillare als Referenz; Aufnahme CLIP/CLAP-Spektrum (Aufnahme: 512 (F1)/ 8k (F2); NS: 8, Prozessierung: 1k (F1)/ 16k (F2); Auflösung: 14.8 Hz (F1)/ 0.6 Hz (F2); Apodisierung: qsine mit SSB = 2 (F1)/ qsine mit SSB = 2 (F2).

[c] Berechnet aus der CH-Kopplung der Methylgruppe nach Lit.^[204]

Tabelle 6-16: Übersicht der Orientierungseigenschaften von (-)-IPC **9** in einer LLC-Phase aus PSMBLG **79** in CD₂Cl₂ (genaue Zusammensetzung der Probe s. Tabelle 6-13, Probe 1).

Parameter		
$ \Delta\nu_Q $	[Hz]	214.0
RMSD	[Hz]	0.598
Q		0.034
D _a	[10 ⁻⁴]	-9.03
D _r	[10 ⁻⁴]	-3.65
GDO	[10 ⁻³]	1.91
Konditionszahl		3.303
Euler-Winkel	α	103.288°
Euler-Winkel	β	33.053°
Euler-Winkel	γ	126.555°

6.5.5. RDC-basierte Strukturaufklärung von (-)-Curcumol

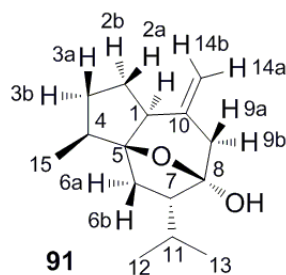


Tabelle 6-17: NMR-Zuordnung von (-)-Curcumol **91** in CDCl₃ (300 K, 600 MHz).^[a]

Nummer	¹ H-NMR δ [ppm]	Integral	Multiplizität/ J-Kopplung	¹³ C-NMR δ [ppm]
1	2.19	1H	<i>t</i> , 10.1 Hz	54.6
2a	1.76	1H	<i>m</i>	28.4
2b	1.67	1H	<i>m</i>	28.4
3a	1.94	1H	<i>m</i>	31.1
3b	1.5	1H	<i>m</i>	31.1
4	1.87	1H	<i>m</i>	39.5
5	-	-	-	88.2
6a	1.18	1H	<i>dd</i> , 6.8 Hz; 12.9 Hz	34.9
6b	2.14	1H	<i>t</i> , 12.4 Hz	34.9
7	1.46	1H	<i>m</i>	56.6
8	-	-	-	104.7
9	2.55	2H	<i>m</i>	38.9
10	-	-	-	144.9
11	1.71	1H	<i>m</i>	28.9
12	1.00	3H	<i>d</i> , 6.6 Hz	21.6
13	0.87	3H	<i>d</i> , 6.5 Hz	23.2
14	4.88	2H	<i>br</i>	113.0
15	1.00	3H	<i>d</i> , 6.6 Hz	12.5
OH	1.59	1H	<i>s</i>	-

[a] Zuordnung durch Auswertung von HSQC, HMBC, COSY, NOESY-Spektren getroffen; diese ist in Übereinstimmung mit Lit.^[236]

Tabelle 6-18: Zusammenstellung der isotropen ($^1J_{CH}$), anisotropen ($^1\tau_{CH}$) und residualen dipolaren ($^1D_{CH}$) Kopplungskonstanten von (-)-Curcumol **91** in $CDCl_3$ (300 K, 600 MHz).

Spinpaar	$^1J_{CH}$ CLIP ^[a] [Hz]	$^1\tau_{CH}$ CLIP ^[b] [Hz]	$^1D_{CH}$ CLIP [Hz]
C1-H1	127.9 ±0.1	166.1 ±2.9	19.5 ±2.9
C2-H2a	130.1 ±0.3	- ^[d]	-
C2-H2b	132.2 ±0.4	- ^[d]	-
C3-H3a	129.2 ±0.8	139.0 ±5.9	5.0 ±5.9
C3-H3b	130.2 ±1.5	118.9 ±3.7	-5.5 ±3.7
C4-H4	123.1 ±1.1	161.0 ±2.8	18.9 ±2.8
C6H6a	128.7 ±0.2	134.6 ±2.5	1.3 ±2.5
C6H6b	132.0 ±0.2	131.8 ±0.8	1.9 ±0.8
C7-H7	126.7 ±0.2	149.4 ±3.2	11.7 ±3.2
C9-H9a	129.5 ±0.4	- ^[d]	-
C9-H9b	127.0 ±0.5	- ^[d]	-
C11-H11	126.6 ±0.2	150.0 ±2.0	11.7 ^[e] ±2.0
C12-H12	124.9 ±0.1	120.8 ±3.0	-2.0 ^[e] ±3.0
C13-H13	124.8 ±0.1	121.0 ±1.1	-1.9 ^[e] ±1.1
C14-H14	155.5 ^[f] ±0.2	-	-
C15-H15	125.6 ±0.1	124.0 ±1.1	-0.8 ±1.1
C15-C4	-	-	0.22 ^[c] ±1.1

[a] (-)-Curcumol **91** in $CDCl_3$ (300 K, 600 MHz, 0.07 mmol/L Analyt); Extraktion aus CLIP-HSQC-Spektrum (Aufnahme: 512 (F1)/ 8k (F2); NS: 4, Prozessierung: 1k (F1)/ 16k (F2); Auflösung: 26.5 Hz (F1)/ 0.4 Hz (F2); Apodisierung: qsine (F1)/ qsine (F2).

[b] (-)-Curcumol **91** in LLC aus PSMBDG **85** in $CDCl_3$ (300 K, 600 MHz, $w_{Polymer} = 8.5$ wt.-%, $|\Delta\nu_O| = 317.0$ Hz, genaue Zusammensetzung in Tabelle 6-13, Probe 3); Extraktion aus CLIP-HSQC-Spektrum (Aufnahme: 512 (F1)/ 8k (F2); NS: 16, Prozessierung: 1k (F1)/ 16k (F2); Auflösung: 26.5 Hz (F1)/ 0.4 Hz (F2); Apodisierung: qsine (F1)/ qsine (F2).

[c] Berechnet aus der CH-Kopplung nach Lit.^[204]

[d] Keine Kopplungskonstanten extrahierbar aufgrund der geringen Verschiebungsdifferenz der diastereotopen Protonen.

[e] Nicht für die Berechnung des Orientierungstensors eingebracht (flexible Isopropylgruppe).

[f] Keine Extraktion der einzelnen Kopplungskonstanten für C14-H14a und C14-H14b möglich.

Tabelle 6-19: Übersicht der Orientierungseigenschaften von Curcumol **91** in einer LLC-Phase aus PSMBDG **85** in CDCl₃ (w_{polymer} = 8.5 wt.-%, Tabelle 4-6, Fit 1).

Parameter		
$ \Delta\nu_Q $	[Hz]	317.0
RMSD	[Hz]	0.559
Q		0.052
D _a	[10 ⁻⁴]	9.35
D _r	[10 ⁻⁴]	1.47
GDO	[10 ⁻³]	1.89
Konditionszahl		10.157
Euler-Winkel	α	82.002°
Euler-Winkel	β	78.691°
Euler-Winkel	γ	45.705°

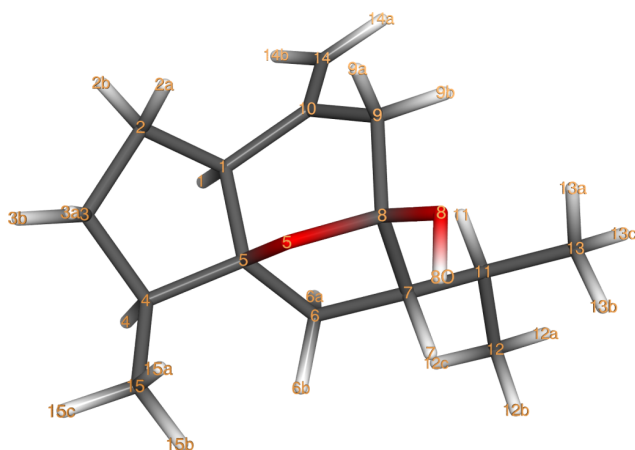


Abbildung 6-2: Berechnetes Strukturmodell für Curcumol **91** entsprechend der in Tabelle 6-20 gegebenen Strukturkoordinaten mit der verwendeten Nummerierung.

Tabelle 6-20: Strukturkoordinaten des Analyten Curcumol **91** (für das RDC@hotFCHT Input-File).^[a]

Atom	x	y	z
C9	-0.717335	0.388004	-1.839424
C8	-0.978485	-0.672041	-0.760020
C7	-1.285643	-0.151323	0.679075
C6	0.130359	0.042288	1.282285
C5	1.077551	-0.503817	0.200092
C1	1.595959	0.589607	-0.760483
C10	0.467678	1.265192	-1.500267
C4	2.356250	-1.238133	0.613806

Atom	x	y	z
C3	3.202414	-1.274334	-0.686087
C2	2.636478	-0.168604	-1.616405
C14	0.496615	2.559254	-1.811499
C15	2.154829	-2.600687	1.267663
O5	0.244411	-1.396700	-0.567603
O8	-1.939903	-1.546375	-1.275228
C11	-2.236769	1.048862	0.824558
C12	-2.411920	1.429438	2.301445
C13	-3.612871	0.792961	0.197006
H9b	-1.603875	0.995239	-2.020463
H9a	-0.520032	-0.180651	-2.752798
H7	-1.757090	-1.001817	1.186824
H6b	0.239208	-0.510379	2.215829
H6a	0.346910	1.090340	1.494837
H1	2.118659	1.342093	-0.162049
H4	2.854660	-0.579103	1.333944
H3b	4.260681	-1.121817	-0.466974
H3a	3.113806	-2.252919	-1.160766
H2a	2.155729	-0.614878	-2.486922
H2b	3.406518	0.509603	-1.985375
H14a	-0.324249	3.037541	-2.333423
H14b	1.349200	3.182468	-1.567419
H15b	1.565204	-2.527966	2.184948
H15c	3.118327	-3.042123	1.532610
H15a	1.642392	-3.284311	0.589823
HOH	-2.048994	-2.275002	-0.650059
H11	-1.778874	1.903175	0.314918
H12a	-3.084918	2.284212	2.400031
H12c	-1.466593	1.697438	2.775637
H12b	-2.847073	0.600143	2.867587
H13c	-4.248299	1.674799	0.308308
H13a	-3.552389	0.549273	-0.862731
H13b	-4.117528	-0.040952	0.693769

[a] Dreidimensionales Modell in ChemDraw 3D erstellt und mittels MM2-Methode energieminiert. Anschließend wurde die Geometrie mittels DFT optimiert (ORCA: B3LYP/def2-TZVPP).^[242]

6.5.6. RDC-basierte Strukturaufklärung von 6- α -Methylprednisolon

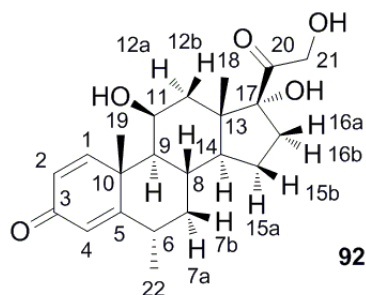


Tabelle 6-21: NMR-Zuordnung von Methylprednisolon **92** in THF- d_6 (300 K, 600 MHz).^[a]

Nummer	¹ H-NMR δ [ppm]	Integral	Multiplizität/ J -Kopplung	¹³ C-NMR δ [ppm]
1	7.25	1H	<i>d</i> , 10.1 Hz	156.5
2	6.12	1H	<i>d</i> , 10.1 Hz	128.1
3	-	-	-	185.4
4	5.88	1H	<i>br</i>	120.3
5	-	-	-	172.6
6	2.71	1H	<i>m</i> , 6.7 Hz	33.7
7a	2.10	1H	<i>dt</i> , 12.7 Hz, 4.7 Hz	44.3
7b	0.78	1H	<i>dd</i> , 12.3 Hz	44.3
8	2.25	1H	<i>m</i>	32.4
9	1.00	1H	<i>dd</i> , 3.0 Hz, 11.3 Hz	57.2
10	-	-	-	44.9
11	4.39	2H (+OH)	<i>br</i>	70.4
12a	2.07	1H	<i>dd</i> , 13.9 Hz, 3.3 Hz	40.3
12b	1.60	1H	<i>dd</i> , 13.8 Hz, 2.5 Hz	40.3
13	-	-	-	48.2
14	1.79	2.3H (+THF)	<i>m</i>	52.4
15a	1.73	2.3H (+THF)	<i>m</i>	24.7
15b	1.4	1H	<i>m</i>	24.7
16a	2.74	1H	<i>m</i>	34.6
16b	1.43	1H	<i>m</i>	34.6
17	-	-	-	89.5
18	0.89	3H	<i>s</i>	17.6
19	1.45	3H	<i>s</i>	22.2
20	-	-	-	212.5

Nummer	¹ H-NMR δ [ppm]	Integral	Multiplizität/ J-Kopplung	¹³ C-NMR δ [ppm]
21a	4.55		<i>dd</i> , 19.2Hz, 5.4Hz	67.1
21b	4.18		<i>dd</i> , 19.7Hz, 5.4Hz	67.1
22	1.09	3H	<i>d</i> ', 6.2Hz	18.2
17-OH	4.41	1H	<i>s</i>	-
11-OH	3.77	1H	<i>s</i>	-
21-OH	3.56	3.2H (THF)	<i>s</i>	-

[a] Zuordnung durch Auswertung von HSQC, HMBC, COSY, NOESY-Spektren getroffen.

Tabelle 6-22: Zusammenstellung der isotropen ($^1J_{\text{CH}}$), anisotropen ($^1T_{\text{CH}}$) und residualen dipolaren ($^1D_{\text{CH}}$) Kopplungskonstanten von Methylprednisolon **92**.

Spinpaar	$^1J_{\text{CH}}$ CLIP ^[a] [Hz]	$^1T_{\text{CH}}$ CLIP ^[b] [Hz]	$^1D_{\text{CH}}$ CLIP [Hz]
C1-H1	158.8 ±0.1	159.1 ±2.5	0.1 ±2.5
C2-H2	163.1 ±0.1	171.9 ±3.1	4.4 ±3.1
C4-H4	159.8 ±0.1	158.7 ±4.5	-0.6 ±4.5
C6-H6	125.7 ±0.5	128.6 ±4.1	1.4 ±4.1
C7-H7a	129.1 ±0.2	130.1 ±1.8	-0.6 ±1.8
C7-H7b	124.6 ±0.6	123.4 ±3.0	0.5 ±3.0
C8-H8	126.7 ±0.5	123.3 ±4.5	-1.7 ±4.5
C9-H9	122.1 ±0.2	122.8 ±3.8	0.4 ±3.8
C11-H11	141.4 ±0.1	144.0 ±1.4	1.3 ±1.4
C12-H12a	125.1 ±0.3	124.3 ±0.9	-0.4 ±0.9
C12-H12b	125.8 ±0.2	120.7 ±3.4	-2.5 ±3.4
C14-H14	124.7 ±0.3	124.3 ±3.0	-0.2 ±3.0
C15-H15a	132.1 ±0.8	- ^[d]	-
C15-H15b	127.5 ±0.6	- ^[d]	-
C16-H16a	130.2 ±0.4	120.7 ±4.1	-4.8 ±4.1
C16-H16b	130.0 ±0.4	138.6 ±3.1	4.3 ±3.1
C18-H18	126.1 ±0.1	122.8 ±1.5	-1.7 ±1.5
C18-C13	-	-	0.46 ^[c] ±1.5
C19-H19	129.5 ±0.1	121.0 ±1.3	-4.2 ±1.3
C19-C10	-	-	1.15 ^[c] ±1.3
C21-H21a	144.8 ±0.1	- ^[d]	-
C21-H21b	142.5 ±0.1	- ^[d]	-
C22-H22	125.5 ±0.6	119.4 ±1.2	-3.0 ±1.2
C22-C6	-	-	0.83 ^[c] ±1.2

[a] Methylprednisolon **92** in THF- d_6 (300 K, 600 MHz, 0.07 mmol/L Analyt); Extraktion aus CLIP-HSQC-Spektrum (Aufnahme: 512 (F1)/ 8k (F2); NS: 4, Prozessierung: 1k (F1)/ 16k (F2); Auflösung: 26.5 Hz (F1)/ 0.4 Hz (F2); Apodisierung: qsine mit SSB = 2 (F1)/ qsine mit SSB = 2 (F2).

[b] Methylprednisolon **92** in LLC-Phase aus PSMBDG **85** in THF- d_6 (300 K, 600 MHz, $w_{\text{Polymer}} = 14.0 \text{ wt.-%}$; $|\Delta\nu_O| = 19.8 \text{ Hz}$; Aufspaltung der *O*-ständigen Methylengruppe, genaue Zusammensetzung der Probe in Tabelle 6-13, Probe 4); Extraktion aus CLIP-HSQC-Spektrum (Aufnahme: 512 (F1)/ 8k (F2); NS: 4, Prozessierung: 1k (F1)/ 16k (F2); Auflösung: 35.4 Hz (F1)/ 0.7 Hz (F2); Apodisierung: qsine (F1)/ qsine (F2).

[c] Berechnet aus der CH-Kopplung nach Lit. ^[204]

[d] Keine Kopplungskonstanten extrahierbar aufgrund der geringen chemischen Verschiebungsdifferenz.

Tabelle 6-23: Übersicht der Orientierungseigenschaften von Methylprednisolon **92** in einer LLC-Phase aus PSMBDG **85** in THF- d_6 ($w_{\text{Polymer}} = 14.0 \text{ wt.}\%$; $|\Delta\nu_Q| = 19.8 \text{ Hz}$).

Parameter		
RMSD	[Hz]	1.117
Q		0.524
D _a	[10 ⁻⁴]	1.33
D _r	[10 ⁻⁵]	7.15
GDO	[10 ⁻³]	0.30
Konditionszahl		9.282
Euler-Winkel	α	36.372°
Euler-Winkel	β	93.700°
Euler-Winkel	γ	136.224°

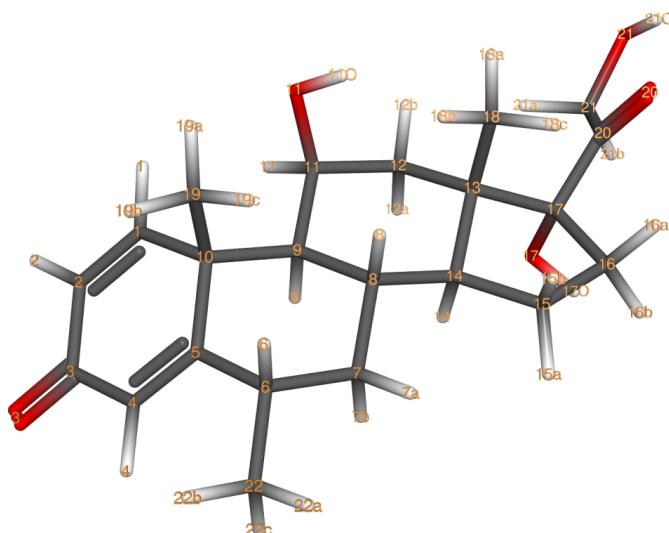


Abbildung 6-3: Berechnetes Strukturmodell für Methylprednisolon **92** entsprechend der in Tabelle 6-24 gegebenen Strukturkoordinaten mit der verwendeten Nummerierung.

Tabelle 6-24: Strukturkoordinaten des Analyten Methylprednisolon **92** (für RDC@hotFCHT Input-File).^[a]

Atom	x	y	z
C3	-4.869000	-1.582000	-0.637000
O3	-5.780000	-2.342000	-0.946000
O17	2.984000	-1.085000	-1.752000
O11	-0.883000	2.401000	-1.072000
O20	4.793000	1.756000	-0.676000
O21	5.211000	2.089000	-3.254000

Atom	x	y	z
C13	1.761000	0.605000	-0.505000
C14	1.176000	-0.504000	0.401000
C8	-0.237000	-0.203000	0.911000
C9	-1.170000	0.022000	-0.305000
C17	3.180000	-0.030000	-0.800000
C12	0.847000	0.760000	-1.727000
C11	-0.630000	1.020000	-1.365000
C15	2.300000	-0.800000	1.403000
C10	-2.677000	0.249000	0.131000
C16	3.602000	-0.585000	0.584000
C7	-0.757000	-1.359000	1.774000
C6	-2.234000	-1.215000	2.190000
C6	-2.234000	-1.215000	2.190000
C18	1.949000	1.940000	0.247000
C5	-3.071000	-0.971000	0.954000
C20	4.182000	0.974000	-1.376000
C19	-2.903000	1.531000	0.986000
C1	-3.531000	0.411000	-1.097000
C22	-2.670000	-2.398000	3.053000
C4	-4.067000	-1.786000	0.577000
C21	4.406000	1.001000	-2.878000
C2	-4.522000	-0.408000	-1.450000
H14	1.085000	-1.388000	-0.240000
H8	-0.214000	0.697000	1.533000
H9	-1.184000	-0.937000	-0.841000
H12a	0.894000	-0.158000	-2.313000
H12b	1.171000	1.577000	-2.378000
H11	-1.203000	0.854000	-2.278000
H15a	2.238000	-1.809000	1.810000
H15b	2.264000	-0.112000	2.251000
H16a	4.279000	0.114000	1.072000
H16b	4.159000	-1.516000	0.449000
H7a	-0.145000	-1.453000	2.676000
H7b	-0.645000	-2.297000	1.218000

Atom	x	y	z
H6	-2.309000	-0.317000	2.813000
H18a	2.175000	2.753000	-0.445000
H18b	1.055000	2.210000	0.811000
H18c	2.765000	1.906000	0.966000
H19a	-2.773000	2.421000	0.377000
H19b	-3.920000	1.522000	1.383000
H19c	-2.215000	1.595000	1.828000
H1	-3.323000	1.291000	-1.697000
H17O	3.663000	-1.755000	-1.615000
H11O	-0.245000	2.719000	-0.427000
H22a	-2.041000	-2.458000	3.943000
H22b	-3.705000	-2.298000	3.384000
H22c	-2.577000	-3.345000	2.517000
H4	-4.343000	-2.655000	1.160000
H21a	3.440000	1.039000	-3.391000
H21b	4.870000	0.050000	-3.172000
H2	-5.122000	-0.236000	-2.336000
H21O	5.519000	2.498000	-2.428000

[a] Dreidimensionales Modell aus Datenbank PubChem bezogen (CID#6741) und anschließend mittels DFT geometrieoptimiert (ORCA: B3LYP/def2-TZVPP).^[242]

6.5.7. Bestimmung der Enantiodifferenzierung von IPC in LLC-Phasen aus PSMBDG

Isotrope und residuale dipolare Kopplungskonstanten von (+)-IPC *ent*-9 in einer LLC-Phase aus PSMBDG 85 in CDCl₃

Tabelle 6-25: Zusammenstellung der isotropen ($^1J_{CH}$), anisotropen ($^1T_{CH}$) und residualen dipolaren ($^1D_{CH}$) Kopplungskonstanten von (+)-IPC *ent*-9 in einer LLC-Phase aus PSMBDG 85 in CDCl₃ (300 K, 600 MHz, genaue Zusammensetzung s. Tabelle 6-13, Probe 8).

Spinpaar	$^1J_{CH}$ CLIP [a] [Hz]	$^1T_{CH}$ CLIP [b] [Hz]	$^1D_{CH}$ ($^1D_{CC}$) CLIP [Hz]
C1-H1	140.9 ±0.2	165.8 ±4.3	12.5 ±4.3
C2-H2	126.5 ±0.1	107.1 ±1.5	-9.7 ±1.5
C3-H3	142.0 ±0.1	163.4 ±3.6	10.7 ±3.6
C4-H4s	126.5 ±0.2	149.1 ±2.2	11.3 ±2.2
C4-H4a	127.0 ±0.1	114.2 ±3.8	-6.4 ±3.8
C5-H5	141.1 ±0.1	137.4 ±2.4	-1.9 ±2.4
C7-H7a	137.0 ±0.1	_[d]	-
C7-H7s	135.1 ±0.1	_[d]	-
C8-H8	124.6 ±0.1	126.7 ±1.3	1.0 ±1.3
C8-C6	-	-	-0.3 ^[c] ±1.3
C9-H9	123.7 ±0.1	121.3 ±3.0	-1.2 ±3.0
C9-C6	-	-	0.3 ^[c] ±3.0
C10-H10	124.9 ±0.1	124.1 ±0.4	-0.4 ±0.4
C10-C2	-	-	0.1 ^[c] ±0.4

[a] (-)-IPC 9 in CDCl₃ (300 K, 600 MHz), entnommen aus Lit.^[51]

[b] (-)-IPC 9 in einer LLC-Phase aus PSMBDG 85 in CDCl₃ (300 K, 600 MHz, $w_{\text{Polymer}} = 8.7 \text{ wt.-%}$, $|\Delta\nu_Q| = 315.0 \text{ Hz}$; genaue Zusammensetzung der Probe in Tabelle 6-13, Probe 8), Verwendung einer DMSO-*d*₆-Kapillare als Referenz; CLIP-Spektrum (Aufnahme: 512 (F1)/ 8k (F2); NS: 8, Prozessierung: 1k (F1)/ 16k (F2); Auflösung: 14.8 Hz (F1)/ 0.6 Hz (F2); Apodisierung: q sine mit SSB = 2 (F1)/ q sine mit SSB = 2 (F2).

[c] Berechnet aus der CH-Kopplung nach Lit.^[204]

[d] Kopplungskonstanten aufgrund starker Kopplungsartefakte nicht extrahierbar.

Isotrope und residuale dipolare Kopplungskonstanten von (-)-IPC 9 in einer LLC-Phase aus PSMBDG 85 in CDCl₃

Tabelle 6-26: Zusammenstellung der isotropen ($^1J_{\text{CH}}$), anisotropen ($^1\mathcal{T}_{\text{CH}}$) und residualen dipolaren ($^1D_{\text{CH}}$) Kopplungskonstanten von (-)-IPC 9 in einer LLC-Phase aus PSMBDG 85 in CDCl₃ (300 K, 600 MHz, genaue Zusammensetzung s. Tabelle 6-13, Probe 7).

Spinpaar	$^1J_{\text{CH}}$ CLIP ^[a] [Hz]	$^1\mathcal{T}_{\text{CH}}$ CLIP ^[b] [Hz]	$^1D_{\text{CH}}$ ($^1D_{\text{CC}}$) CLIP [Hz]
C1-H1	140.9 ±0.2	162.6 ±3.5	10.9 ±3.5
C2-H2	126.5 ±0.1	112.5 ±2.0	-7.0 ±2.0
C3-H3	142.0 ±0.1	159.8 ±3.6	8.9 ±3.6
C4-H4s	126.5 ±0.2	150.3 ±3.8	11.9 ±3.8
C4-H4a	127.0 ±0.1	122.0 ±1.6	-2.5 ±1.6
C5-H5	141.1 ±0.1	136.8 ±2.9	-2.2 ±2.9
C7-H7a	137.0 ±0.1	- ^[d]	-
C7-H7s	135.1 ±0.1	- ^[d]	-
C8-H8	124.6 ±0.1	127.7 ±2.8	1.5 ±2.8
C8-C6	-	-	-0.41 ^[c] ±2.8
C9-H9	123.7 ±0.1	120.4 ±1.1	-1.6 ±1.1
C9-C6	-	-	0.44 ^[c] ±1.1
C10-H10	124.9 ±0.1	122.3 ±0.7	-1.3 ±0.7
C10-C2	-	-	0.35 ^[c] ±0.7

[a] (-)-IPC 9 in CDCl₃ (300 K, 600 MHz), entnommen aus Lit. ^[51]

[b] (-)-IPC 9 in einer LLC-Phase aus PSMBDG 85 in CDCl₃ (300 K, 600 MHz, $w_{\text{Polymer}} = 8.3 \text{ wt.-%}$, $|\Delta\nu_Q| = 315.0 \text{ Hz}$; genaue Zusammensetzung in Tabelle 6-13, Probe 7), Verwendung einer DMSO- d_6 -Kapillare als Referenz; Extraktion aus CLIP-HSQC-Spektrum (Aufnahme: 512 (F1)/ 8k (F2); NS: 8, Prozessierung: 1k (F1)/ 16k (F2); Auflösung: 14.8 Hz (F1)/ 0.6 Hz (F2); Apodisierung: qsine mit SSB = 2 (F1)/ qsine mit SSB = 2 (F2).

[c] Berechnet aus der CH-Kopplung der Methylgruppe nach Lit. ^[204]

[d] Kopplungskonstanten aufgrund starker Kopplungsartefakte nicht extrahierbar.

Orientierung von (+)-IPC und (-)-IPC in LLC-Phasen aus PSMBDG in CDCl₃ und Enantiodifferenzierung

Tabelle 6-27: Zusammenstellung der Orientierungsparameter von (+)-IPC **ent9** und (-)-IPC **9** in LLC-Phasen aus PSMBDG **85** in CDCl₃.

		(+)-IPC ent9 in PSMBDG 85 ^[a]	(-)-IPC 9 in PSMBDG 85 ^[b]
$ \Delta\nu_Q $	[Hz]	315.0	315.0
RMSD	[Hz]	0.817	0.795
Q		0.106	0.119
D_a	[10 ⁻⁴]	4.83	4.60
D_r	[10 ⁻⁴]	2.23	1.27
GDO	[10 ⁻³]	1.04	0.95
Konditionszahl		3.500	3.298
Euler-Winkel	α	62.876°	98.872°
Euler-Winkel	β	81.878°	96.785°
Euler-Winkel	γ	150.257°	38.570°
Winkel	β	16.6°	

[a] Genaue Zusammensetzung der Probe in Tabelle 6-13, Probe 8.

[b] Genaue Zusammensetzung der Probe in Tabelle 6-13, Probe 7.

6.5.8. Bestimmung der Enantiodifferenzierung von IPC in LLC-Phasen aus PSMBLG

Isotrope und residuale dipolare Kopplungskonstanten von (-)-IPC 9 in einer LLC-Phase aus PSMBLG 79 in CDCl₃

Tabelle 6-28: Zusammenstellung der isotropen ($^1J_{\text{CH}}$), anisotropen ($^1T_{\text{CH}}$) und residualen dipolaren ($^1D_{\text{CH}}$) Kopplungskonstanten von (-)-IPC 9 in einer LLC-Phase aus PSMBLG 79 in CDCl₃ (300 K, 600 MHz, genaue Zusammensetzung s. Tabelle 6-13, Probe 5).

Spinpaar	$^1J_{\text{CH}}$ CLIP ^[a] [Hz]	$^1T_{\text{CH}}$ CLIP ^[b] [Hz]	$^1D_{\text{CH}}$ ($^1D_{\text{CC}}$) CLIP [Hz]
C1-H1	140.9 ±0.2	177.4 ±0.3	18.3 ±0.3
C2-H2	126.5 ±0.1	91.9 ±0.3	-17.3 ±0.3
C3-H3	142.0 ±0.1	165.4 ±2.0	11.7 ±2.0
C4-H4s	126.5 ±0.2	149.8 ±0.7	11.7 ±0.7
C4-H4a	127.0 ±0.1	98.0 ±0.7	-14.5 ±0.7
C5-H5	141.1 ±0.1	129.5 ±1.4	-5.8 ±1.4
C7-H7a	137.0 ±0.1	- ^[d]	-
C7-H7s	135.1 ±0.1	- ^[d]	-
C8-H8	124.6 ±0.1	129.4 ±0.6	2.4 ±0.6
C8-C6	-	-	-0.59 ^[c] ±0.6
C9-H9	123.7 ±0.1	114.7 ±3.8	-4.5 ±3.8
C9-C6	-	-	1.13 ^[c] ±3.8
C10-H10	124.9 ±0.1	122.5 ±1.4	-1.2 ±1.4
C10-C2	-	-	0.30 ^[c] ±1.4

[a] (-)-IPC 9 in CDCl₃ (300 K, 600 MHz), entnommen aus Lit.^[51]

[b] (-)-IPC 9 in einer LLC-Phase aus PSMBLG 79 in CDCl₃ (300 K, 600 MHz, $w_{\text{Polymer}} = 9.5 \text{ wt.-%}$, $|\Delta\nu_Q| = 318.0 \text{ Hz}$, genaue Zusammensetzung in Tabelle 6-13, Probe 5), Verwendung einer DMSO-*d*₆-Kapillare als Referenz; Extraktion aus CLIP-HSQC-Spektrum (Aufnahme: 500 (F1)/ 8k (F2); NS: 8, Prozessierung: 1k (F1)/ 16k (F2); Auflösung: 11.8 Hz (F1)/ 0.4 Hz (F2); Apodisierung: qsine mit SSB = 2 (F1)/ qsine mit SSB = 2 (F2).

[c] Berechnet aus der CH-Kopplung der Methylgruppe nach Lit.^[204]

[d] Kopplungskonstanten aufgrund starker Kopplungsartefakte nicht für den Fit verwendet.

Isotrope und residuale dipolare Kopplungskonstanten von (+)-IPC *ent*-9 in einer LLC-Phase aus PSMBLG 79 in CDCl₃

Tabelle 6-29: Zusammenstellung der isotropen ($^1J_{\text{CH}}$), anisotropen ($^1T_{\text{CH}}$) und residualen dipolaren ($^1D_{\text{CH}}$) Kopplungskonstanten von (+)-IPC *ent*-9 in einer LLC-Phase aus PSMBLG 79 in CDCl₃ (300 K, 600 MHz, genaue Zusammensetzung s. Tabelle 6-13, Probe 6).

Spinpaar	$^1J_{\text{CH}}$ CLIP [a] [Hz]	$^1T_{\text{CH}}$ CLIP [b] [Hz]	$^1D_{\text{CH}}$ ($^1D_{\text{CC}}$) CLIP [Hz]	$^1D_{\text{CH}}$ ($^1D_{\text{CC}}$) normiert [c] [Hz]
C1-H1	140.9 ±0.2	180.7 ±3.5	19.9 ±3.5	17.1 ±3.5
C2-H2	126.5 ±0.1	101.5 ±3.0	-12.5 ±3.0	-10.8 ±3.0
C3-H3	142.0 ±0.1	165.2 ±2.3	11.6 ±2.3	10.0 ±2.3
C4-H4s	126.5 ±0.2	162.9 ±1.5	18.2 ±1.5	15.6 ±1.5
C4-H4a	127.0 ±0.1	111.2 ±2.0	-7.9 ±2.0	-6.8 ±2.0
C5-H5	141.1 ±0.1	130.9 ±3.5	-5.1 ±3.5	-4.4 ±3.5
C7-H7a	137.0 ±0.1	- [e]	-	-
C7-H7s	135.1 ±0.1	- [e]	-	-
C8-H8	124.6 ±0.1	128.4 ±2.3	1.9 ±2.3	1.6 ±2.3
C8-C6	-	-	-	-0.40 [d] ±2.3
C9-H9	123.7 ±0.1	97.5 ±3.5	-13.1 ±3.5	-11.3 ±3.5
C9-C6	-	-	-	2.84 [d] ±3.5
C10-H10	124.9 ±0.1	110.5 ±1.6	-7.2 ±1.6	-6.2 ±1.6
C10-C2	-	-	-	1.56 [d] ±1.6

[a] (-)-IPC 9 in CDCl₃ (300 K, 600 MHz), entnommen aus Lit.^[51]

[b] (+)-IPC *ent*-9 in einer LLC-Phase aus PSMBLG 85 in CDCl₃ (300 K, 600 MHz, $w_{\text{Polymer}} = 10.0 \text{ wt.-%}$, $|\Delta\nu_Q| = 370.0 \text{ Hz}$, genaue Zusammensetzung in Tabelle 6-13, Probe 6), Verwendung einer DMSO-*d*₆-Kapillare als Referenz; Extraktion aus CLIP-HSQC-Spektrum (Aufnahme: 256 (F1)/ 8k (F2); NS: 16, Prozessierung: 512 (F1)/ 16k (F2); Auflösung: 23.6 Hz (F1)/ 0.4 Hz (F2); Apodisierung: qsine mit SSB = 2 (F1)/ qsine mit SSB = 2 (F2).

[c] Kopplungskonstanten zur Vergleichbarkeit mit der Probe des anderen Enantiomers auf eine Quadrupolaufspaltung von 318.0 Hz normiert.

[d] Berechnet aus der CH-Kopplung der Methylgruppe nach Lit.^[204]

[e] Kopplungskonstanten aufgrund starker Kopplungsartefakte nicht extrahierbar.

Orientierung von (+)-IPC und (-)-IPC in LLC-Phasen aus PSMBLG 79 in CDCl₃ und Enantiodifferenzierung

Tabelle 6-30: Zusammenstellung der Orientierungsparameter von (+)-IPC *ent***9** und (-)-IPC **9** in LLC-Phasen aus PSMBLG **79** in CDCl₃.

		(+)-IPC <i>ent</i> 9 in PSMBLG 79 ^[a]	(-)-IPC 9 in PSMBLG 79 ^[b]
$ \Delta\nu_Q $	[Hz]	318.0 (370.0)	318.0
RMSD	[Hz]	1.003	0.402
Q		0.105	0.035
D _a	[10 ⁻⁴]	6.13	6.47
D _r	[10 ⁻⁴]	2.71	3.86
GDO	[10 ⁻³]	1.31	1.46
Konditionszahl		3.650	13.660
Euler-Winkel	α	71.324°	124.748°
Euler-Winkel	β	75.552°	103.937°
Euler-Winkel	γ	155.752°	18.196°
Winkel	β	23.4°	

[a] Genaue Zusammensetzung der Probe in Tabelle 6-13, Probe 6. RDC-Daten wurden bei 369 Hz gemessen und für den Fit auf eine Quadrupolaufspaltung von 318 Hz normiert.

[b] Genaue Zusammensetzung der Probe in Tabelle 6-13, Probe 5.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1:	Übersicht der gängigen Methoden zur Bestimmung der Konstitution sowie der Konformation und Konfiguration eines Analyten (gezeigt am Beispiel (-)-Isopinocampheol 9).	3
Abbildung 2-2:	Ausgewählte NMR-spektroskopische Methoden und Parameter zur Aufklärung der Konstitution (oben) und Konformation sowie Konfiguration eines Analyten (unten).	4
Abbildung 2-3:	Aus der Abhängigkeit der vicinalen Kopplungskonstanten kann die relative Orientierung zweier koppelnder Spins anhand des Torsionswinkels abgeleitet werden (Darstellung für die Parameter $A = 6$, $B = -2$, $C = 4$). ^[3]	5
Abbildung 2-4:	Die dipolare Wechselwirkung eines Spinpaares I-S wird durch den Abstand r_{IS} sowie dem Winkel α zwischen Spinvektor IS und Magnetfeld B_0 bestimmt.	7
Abbildung 2-5:	Vergleich einer Spur aus einem CLIP-HSCQ-Spektrum ^[37] : a) Totale Kopplungskonstante $^1T_{CH}$ über eine Bindung gemessen an β -Pinen 10 in einer LLC-Phase PBLG 2 in $CDCl_3$; b) isotrope Kopplungskonstante $^1J_{CH}$ gemessen an β -Pinen 10 in $CDCl_3$	8
Abbildung 2-6:	Eine RDC-basierte Strukturaufklärung erfordert die Bestimmung der experimentellen residualen dipolaren Kopplungen aus den anisotropen und isotropen Kopplungskonstanten und deren Auswertung mittels einer Software zur Überprüfung von Strukturvorschlägen.	10
Abbildung 2-7:	Mit RDC untersuchte Analyten unterteilt in a) Strukturen verschiedener Naturstoffe mit starrem Molekülgerüst und b) Beispiele konformell flexibler Moleküle.	13
Abbildung 2-8:	Schematische Darstellung des SAG-Prinzips: a) Isotropes Quellen eines Polymernetzes in alle Raumrichtungen; b) Durch die Glaswandung tritt mit der Zeit nur noch uniaxiales Quellen auf. Dadurch entstehen anisotrope Kavitäten, in denen die freie Rotation des Analyten eingeschränkt und eine Vorzugsorientierung induziert wird.	15
Abbildung 2-9:	Strukturen einiger Polymere, die quervernetzt und anisotrop gequollen Anwendung als Alignmentmedium finden.	16

Abbildung 2-10: In einer nematischen Phase wird die Vorzugsorientierung der LLC-Phasenbildner auf den Analyten übertragen und somit dessen freie Rotation eingeschränkt.	18
Abbildung 2-11: Verschiedene Phasen eines Mesogenes mit abnehmendem Ordnungsgrad (a-d): a) dreidimensional geordnete Struktur eines Kristalls; b) Anordnung der Mesogene in Schichten, die eine bevorzugte Orientierung in Richtung des Direktors aufweisen (smektische Mesophasen); c) statistische Anordnung der Molekülschwerpunkte der Mesogene, die eine bevorzugte Orientierung aufweisen (nematische Mesophase); d) ungeordnete Anordnung der Mesogene ohne Orientierung (isotrope Lösung). e) Chirale Mesogene können besondere nematische Phasen ausbilden, bei denen sich die Vorzugsorientierung entlang der Schichten helikal ändert (cholesterische Mesophase).	20
Abbildung 2-12: Strukturen einiger Polymere und anderer Mesogene, die als flüssigkristalline Phasen Anwendung als Orientierungsmedien finden.	23
Abbildung 2-13: Veranschaulichung des enantiodifferenzierenden Effekts in chiraler anisotroper Umgebung: Im Isotropen und einer achiralen anisotropen Umgebung verhalten sich zwei Enantiomere gleich und identische chemische Verschiebung, skalare/dipolare Kopplung und Quadrupolkopplung werden beobachtet. In chiraler anisotroper Umgebung hingegen erfahren Enantiomere eine unterschiedliche Orientierung, sodass unterscheidbare NMR-Parameter auftreten. Abbildung erstellt in Anlehnung an Lit. ^[116]	26
Abbildung 2-14: Mögliche diastereomorphe Wechselwirkungen zwischen zwei Enantiomeren (9 und ent-9) und den enantiomeren Konfigurationen eines Homopolypeptides (1 und ent-1).	27
Abbildung 2-15: Rechtsgängige und linksgängige α -helikale Sekundärstrukturen von Homopolyglutamaten 4 und ent-4	29
Abbildung 2-16: a) Isolierte Helices in isotroper Lösung, wie sie in helikogenen Lösungsmitteln, die desaggregierend wirken, vorliegen. Das Dipolmoment wird hier durch Rotation der Helices relaxiert; b) <i>head-to-tail</i> -Aggregation, die durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen verstärkt wird; c) <i>side-by-side</i> -Aggregat zweier Helices; d) <i>side-by-side</i> Aggregate linear aggregierter Helices.	31

Abbildung 2-17: a) Strukturformel von Poly-L-prolin 32 ; b) Ausschnitt aus einem Poly-L-prolin 32 . Die Sekundärstrukturen resultieren aus der Spannung entlang der Polymerkette und den eingeschränkten Rotationen entlang der Bindungen. ..	32
Abbildung 2-18: Poly-L-prolin 32 kann in zwei verschiedenen Sekundärstrukturen vorliegen: in der gestreckten PLP II-Konformation (links) oder der PLP I-Konformation (rechts).	33
Abbildung 2-19: Strukturen verschiedener Polyprolinderivate 34 , 35 und 36 deren Substituenten die <i>trans</i> -Konfiguration der Amidbindung stabilisieren.	34
Abbildung 2-20: Allgemeine Strukturformel eines NCAs 8	36
Abbildung 2-21: Beispiele einiger Initiatoren zur Polymerisation von NCAs 8 bzw. Skizzierung der Wirkmechanismen der Initiatorsysteme zur Unterdrückung von Nebenreaktionen durch Schützung des aktiven Kettenendes bzw. Beschleunigung des Auftaktschrittes durch Aktivierung des Monomers 8 . Abbildung erstellt in Anlehnung an Lit. ^[197]	44
Abbildung 3-1: Strukturen der drei Homopolypeptidklassen, die im Fokus dieser Arbeit stehen.....	47
Abbildung 3-2: Potentielle diastereomorphe Wechselwirkungen eines Enantiomers (hier (-)-IPC 9) mit zwei diastereomeren Polyglutamatderivaten (basierend auf L-Glutaminsäure 7 und D-Glutaminsäure <i>ent</i> - 7) unterschiedlicher Helixgängigkeit.	49
Abbildung 4-1: ¹ H-NMR des gereinigten Benzyloxyprolin-NCAs 66	54
Abbildung 4-2: IR-Spektrum des pulverförmigen Polyprolinderivats 61 (FTIR-Spektrum mit ATR Aufnahmetechnik).	57
Abbildung 4-3: ¹ H-NMR-Spektrum des gereinigten O-Ethyltyrosin-NCAs 74	61
Abbildung 4-4: IR-Spektrum des polymorphen Polytyrosinderivats 73 (FTIR-Spektrum mit ATR Aufnahmetechnik).	64
Abbildung 4-5: Strukturen der drei verschiedenen hergestellten Polyglutaminsäurederivate 79 , 85 und 86	67
Abbildung 4-6: ¹ H-NMR-Spektrum des aufgereinigten NCAs 83 in CDCl ₃ (500 MHz, 300 K)..	70
Abbildung 4-7: ¹³ C-NMR-Spektrum des aufgereinigten NCAs 83 in CDCl ₃ (125 MHz, 300 K).	70
Abbildung 4-8: Vergleich der IR-Spektren (ATR-Technik des amorphen Feststoffs) der drei synthetisierten Polymere PSMBLG 79 , PSMBDG 85 und <i>Prac</i> MBDG 86	75
Abbildung 4-9: CD-Spektren (Spezifische Elliptizität) der drei charakterisierten Polyglutamate: a) Für PSMBLG 79 wird ein negativer Cotton-Effekt beobachtet; b) Das Spektrum von PSMBDG 85 (durchgängige Linie) zeigt hingegen einen positiven Cotton-Effekt. Die CD-Signatur des mit dem	

	racemischen Alkohol seitenkettenmodifizierten Poly-D-glutamats 86 (gestrichelte Linie) stimmt nahezu mit dem des PSMBDGs 85 überein.....	76
Abbildung 4-10:	Beispiele für MALDI-TOF-MS-Spektren des Polymers PSMBDG 85 , das a) mit <i>n</i> -Butylamin 72 initiiert unter Argondurchfluss polymerisiert (SH03-4) und b) mit Triethylamin 41 initiiert und bei Raumtemperatur polymerisiert (SH03-17) wurde.	77
Abbildung 4-11:	MALDI-TOF-Spektren zweier Polymere, von denen LLC-Phasen erhalten wurden; a) Molmassenverteilung des PSMBDGs 85 (SH03-46) und b) ein Ausschnitt dieser Verteilung; c) Molmassenverteilung des PSMBLGs 79 (SH03-37) und d) ein Ausschnitt dieser Verteilung.....	78
Abbildung 4-12:	Charakteristische Doppelbrechung einer LLC-Phase zwischen gekreuzten Polarisationsfiltern (10.0 wt.-% des Polymers PSMBLG 79 in CDCl ₃).	79
Abbildung 4-13:	² H-NMR-Spektren von LLC-Phasen des Polymers PSMBLG 79 (SH03-37): a) in CDCl ₃ (9.9 wt.-%); b) in CD ₂ Cl ₂ (15.4 wt.-%) und c) in THF- <i>d</i> ₈ (24.3 wt.-%). Das Aceton bzw. DMSO-Signal in der Kapillare dient als Referenz für die chemische Verschiebung und zum Locken und Shimmen der Probe im Magneten.	81
Abbildung 4-14:	Strukturen der Enantiomere (+)-IPC <i>ent</i> - 9 und (-)-IPC 9 und Nummerierung der Atome. Diastereotope Protonen stehen entweder antiperiplanar (a) oder synperiplanar (s) zur Dimethylbrücke des Terpens.	85
Abbildung 4-15:	Mittlere Orientierung von (+)-IPC <i>ent</i> - 9 (rot) und (-)-IPC 9 (blau) in a) einer PBLG 2 ^[105] und b) in einer PELG 3 ^[87] basierten LLC-Phase in CDCl ₃	86
Abbildung 4-16:	Strukturen der Enantiomere (+)-β-Pinen <i>ent</i> - 10 und (-)-β-Pinen 10 . Diastereotope Protonen stehen entweder antiperiplanar (a) oder synperiplanar (s) zur Dimethylbrücke des Terpens.	87
Abbildung 4-17:	CLIP-HSQC von (+)-β-Pinen <i>ent</i> - 10 in einer LLC-Phase aus PELG 3 in CDCl ₃ (7.1 wt.-%, Δν _Q = 414 Hz). Teilweise wurde für die Signale der Protonen H3a, H3s und H10a und H10s Überlapp beobachtet, sodass die Kopplungskonstanten nicht aus dem CLIP-Spektrum extrahiert werden konnten.	88
Abbildung 4-18:	F1-gekoppeltes HSQC-Spektrum (mit Multiquantenentwicklung) von (+)-β-Pinen 10 in einer LLC-Phase aus PELG 3 in CDCl ₃ (7.1 wt.-%, Δν _Q = 414 Hz). Die Kopplungskonstanten der diastereotopen Protonen H3a, H3s, H7a, H7s, H10a und H10s werden aus diesem Spektrum zugänglich (Skalierungsfaktor in F1 = 8).	89

Abbildung 4-19: Vergleich der residualen dipolaren Kopplungen von (-)- β -Pinen 10 und (+)- β -Pinen ent-10 , bestimmt in einer PELG 3 -basierten LLC-Phase in CDCl_3	90
Abbildung 4-20: Vergleich der residualen dipolaren Kopplungen von (-)- β -Pinen 10 und (+)- β -Pinen ent-10 , bestimmt in einer PBLG 2 -basierten LLC-Phase in CDCl_3	90
Abbildung 4-21: Mittlere Orientierung von (+)- β -Pinen ent-10 (rot) und (-)- β -Pinen 10 (blau) in einer PBLG 2 (links) und in einer PELG 3 (rechts) basierten LLC-Phase in CDCl_3	91
Abbildung 4-22: CLIP-HSQC-Spektren von (-)-IPC 9 in CDCl_3 (blau) und einer LLC-Phase aus PSMBDG 85 und CDCl_3 (rot, 8.3 wt.-%, $ \Delta\nu_Q = 315 \text{ Hz}$). Zur Veranschaulichung der anisotropen Spektrenqualität sind F2-Spuren der diastereotopen Protonen an C4 und C7 gezeigt.....	94
Abbildung 4-23: Korrelation der experimentell bestimmten RDCs (D_{exp}) und basierend auf dem Strukturvorschlag berechneten RDC-Werte (D_{calc}) für (-)-IPC 9 in einer Phase aus PSMBLG 79 und CDCl_3 (8.6 wt.-%; $ \Delta\nu_Q = 318 \text{ Hz}$).	96
Abbildung 4-24: Korrelation der experimentell bestimmten RDCs (D_{exp}) und basierend auf dem Strukturvorschlag berechneten RDC-Werte (D_{calc}) für (-)-IPC 9 in einer Phase aus PSMBLG 79 und CD_2Cl_2 (14.8 wt.-%, $ \Delta\nu_Q = 214 \text{ Hz}$).	96
Abbildung 4-25: a) Orientierung von (-)-IPC 9 in LLC-Phasen in CDCl_3 : PELG 3 (rot), PBLG 2 (blau) und PSMBLG 79 (grün); b) (+)-IPC ent-9 in LLC-Phasen in CDCl_3 : PELG 3 (rot), PBLG 2 (blau) und PSMBLG 79 (grün).	98
Abbildung 4-26: Struktur des Sesquiterpens (-)-Curcumol 91 mit der verwendeten Nummerierung der Atome.....	100
Abbildung 4-27: Isotropes CLIP-HSQC-Spektrum zur Extraktion der $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten von (-)-Curcumol 91 in CDCl_3 (300 K, 600 MHz).....	101
Abbildung 4-28: Anisotropes CLIP-HSQC-Spektrum zur Extraktion der $^1T_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten von (-)-Curcumol 91 in einer LLC-Phase aus PSMBDG 85 in CDCl_3 (8.5 wt.-%, $ \Delta\nu_Q = 317 \text{ Hz}$). Zur Veranschaulichung der Spektrenqualität sind ausgewählte CLIP-Spuren dargestellt.	102
Abbildung 4-29: Korrelation der experimentell bestimmten D_{exp} und basierend auf dem Strukturvorschlag berechneten RDC-Werte D_{calc} für (-)-Curcumol 91 in einer Phase aus PSMBDG 85 und CDCl_3 ($w_{\text{Polymer}} = 8.5 \text{ wt.-%}$, $ \Delta\nu_Q = 317 \text{ Hz}$)..	103
Abbildung 4-30: Struktur des Steroids Methylprednisolon 92 mit der verwendeten Nummerierung der Atome.....	104
Abbildung 4-31: Isotropes CLIP-HSQC Spektrum zur Extraktion der $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten des Methylprednisolons 92 in $\text{THF-}d_8$ (300 K, 600 MHz).	105

Abbildung 4-32: Vergrößerungen aus dem anisotropen CLIP-HSQC-Spektrum zur Extraktion der $^1T_{CH}$ -Kopplungskonstanten von Methylprednisolon 92 in einer LLC-Phase aus PSMBDG 85 in THF- d_8 (14.0 wt.-%; $ \Delta\nu_Q = 19.8$ Hz; O-ständige Methylengruppe). Für einen Eindruck der Spektrenqualität sind ausgewählte CLIP-Spuren dargestellt.	106
Abbildung 4-33: Korrelation der experimentell bestimmten D_{exp} und basierend auf dem Strukturvorschlag berechneten RDC-Werte D_{calc} für Methylprednisolon 92 in einer Phase aus PSMBDG 85 und THF- d_8 (14.0 wt.-%; $ \Delta\nu_Q = 19.8$ Hz; kleinere Aufspaltung der O-ständigen Methylengruppe).	107
Abbildung 4-34: Räumliche berechnete Struktur von Methylprednisolon 92 , die als Strukturvorschlag verwendet wurde. Einige der CH-Bindungsvektoren stehen parallel zueinander. Für diese CH-Bindungen werden gleich große RDCs erhalten.	108
Abbildung 4-35: Korrelation der experimentell bestimmten RDCs (D_{exp}) und basierend auf dem Strukturvorschlag berechneten RDC-Werte (D_{calc}) für (-)-IPC 9 (links) und (+)-IPC ent-9 (rechts) in einer LLC-Phase aus PSMBDG 85 und $CDCl_3$, $ \Delta\nu_Q = 315$ Hz.	109
Abbildung 4-36: Vergleich der RDCs von (-)-IPC 9 und (+)-IPC ent-9 in LLC-Phasen aus PSMBDG 85 und $CDCl_3$; $ \Delta\nu_Q = 315$ Hz.	109
Abbildung 4-37: Mittlere Orientierungen von (-)-IPC 9 und (+)-IPC ent-9 in einer PSMBDG 85 basierten LLC-Phase in $CDCl_3$	110
Abbildung 4-38: Korrelation der experimentell bestimmten RDCs (D_{exp}) und basierend auf dem Strukturvorschlag berechneten RDC-Werte (D_{calc}) für (-)-IPC 9 (links) und (+)-IPC ent-9 (rechts) in einer Phase aus PSMBLG 79 und $CDCl_3$, $ \Delta\nu_Q = 318$ Hz.	111
Abbildung 4-39: Vergleich der RDCs von (-)-IPC 9 und (+)-IPC ent-9 in einer LLC aus PSMBLG 85 und $CDCl_3$; $ \Delta\nu_Q = 318$ Hz.	111
Abbildung 4-40: Mittlere Orientierungen von (-)-IPC 9 und (+)-IPC ent-9 in einer PSMBLG 79 basierten LLC-Phase.	112
Abbildung 4-41: a) Mittlere Orientierungen von (-)-IPC 9 und b) (+)-IPC ent-9 in LLC-Phasen von PSMBDG 85 in $CDCl_3$ ($ \Delta\nu_Q = 315$ Hz) und von PSMBLG 79 in $CDCl_3$ ($ \Delta\nu_Q = 318$ Hz).	113
Abbildung 4-42: Vergleich der enantiodifferenzierenden Wirkung von IPC 9 der neu eingeführten Polymere PSMBLG 79 und PSMBDG 85 in Bezug zu den etablierten Polyglutamaten PBLG 2 und PELG 3	115
Abbildung 4-43: Alternative chirale Alkohole mit stereogenem Zentrum.	116

Abbildung 5-1:	Übersicht der erzielten Erkenntnisse zur Synthese der verschiedenen seitenkettenderivatisierten Homopolypeptide.	118
Abbildung 5-2:	Übersicht der betrachteten Einflussfaktoren auf die Orientierungseigenschaften bzw. die Enantiodifferenzierung.	120
Abbildung 5-3:	Beispiele literaturbekannter Homopolypeptide mit funktionaler Einheit, die über eine Click-Reaktion mit einem Azid, Alkin oder Thiol nach der Polymerisation seitenkettenmodifiziert werden können. ^[161,164]	122
Abbildung 6-1:	Apparativer Aufbau zur chromatographischen Aufreinigung der NCAs 83 , 84 und 89 unter Schutzgas.	142
Abbildung 6-2:	Berechnetes Strukturmodell für Curcumol 91 entsprechend der in Tabelle 6-20 gegebenen Strukturkoordinaten mit der verwendeten Nummerierung.	161
Abbildung 6-3:	Berechnetes Strukturmodell für Methylprednisolon 92 entsprechend der in Tabelle 6-24 gegebenen Strukturkoordinaten mit der verwendeten Nummerierung.	166

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1:	Übersicht ausgewählter NMR-Experimente, die zur Bestimmung verschiedener Kopplungskonstanten herangezogen werden können.....	11
Tabelle 2-2: :	Übersicht ausgewählter publizierter Alignmentmedien, die auf dem SAG-Prinzip beruhen.....	16
Tabelle 2-3:	Übersicht ausgewählter publizierter Alignmentmedien basierend auf lyotrop flüssigkristallinen Phasen.	24
Tabelle 2-4:	Vergleich der beiden möglichen Polyprolin 32 -Sekundärstrukturen (gezeigt in Abbildung 2-18) bzgl. Geometrie und Auftreten in Lösung.....	34
Tabelle 2-5:	Übersicht weiterer möglicher Initiatorsysteme zur Polymerisation von NCAs 8 zu Homopolypeptiden 1 (veranschaulicht in Abbildung 2-21).....	43
Tabelle 4-1:	Übersicht der durchgeführten Polymerisationsversuche zur Synthese des Polyprolinderivates 61	55
Tabelle 4-2:	Übersicht der Experimente zur Polymerisation mit Ni-Komplex 53	72
Tabelle 4-3:	Übersicht der Experimente zur Polymerisation mit Triethylamin 41	73
Tabelle 4-4:	Übersicht der auf LLC-Phasen getesteten Polymere und deren kritische Konzentrationen.....	80
Tabelle 4-5:	Vergleich der Orientierungen von (+)-IPC ent-9 und (-)-IPC 9 in den drei komplementären Medien (LLC-Phasen in CDCl ₃).....	99
Tabelle 4-6:	Überprüfung der diastereotopen Protonen an C3 und C6 von Curcumol 91 in einer LLC-Phase aus PSMBDG 85 in CDCl ₃	103
Tabelle 4-7:	Zusammenstellung aller berechneten β -Winkel für IPC 9 in LLC-Phasen der verschiedenen Polyglutamate in CDCl ₃	114
Tabelle 6-1:	Übersicht der durchgeführten Synthesen von NCA 66	128
Tabelle 6-2:	Übersicht der amininitiierten bei Raumtemperatur durchgeführten Polymerisationsversuche zur Synthese von Polyprolin 61	129
Tabelle 6-3:	Übersicht der bei 0°C durchgeführten amininitiierten Polymerisationsversuche zur Synthese von Polyprolin 61	130
Tabelle 6-4:	Übersicht der durchgeführten Synthesen von SMBLG-NCA 83	143
Tabelle 6-5:	Übersicht der durchgeführten Synthesen von SMBDG-NCA 84	144
Tabelle 6-6:	Übersicht der durchgeführten Versuche zur Synthese des Ni-Katalysators 53 .	146
Tabelle 6-7:	Übersicht der durchgeführten Polymerisationsversuche zur Synthese von PSMBLG 79 nach Variante A (AAV 5).	147

Tabelle 6-8:	Übersicht der durchgeführten Polymerisationsversuche zur Synthese von PSMBDG 85 nach Variante A (AAV 5).....	148
Tabelle 6-9:	Übersicht der durchgeführten Polymerisationsversuche zur Synthese von PSMBLG 79 nach Variante B (AAV 6).....	149
Tabelle 6-10:	Übersicht der durchgeführten Polymerisationsversuche zur Synthese von PSMBDG 85 nach Variante B (AAV 6).....	149
Tabelle 6-11:	Übersicht der durchgeführten Polymerisationsversuche zur Synthese von PSMBDG 85 nach Variante C (AAV 7).....	150
Tabelle 6-12:	Übersicht der Löslichkeit des Polymers 85 in verschiedenen Lösungsmitteln (steigender Polarität). Getestet mit SH03-16 und einer Konzentration von 1 mg mL ⁻¹	151
Tabelle 6-13:	Übersicht der anisotropen Proben, die zur Messung der RDCs verwendet wurden.	154
Tabelle 6-14:	Strukturkoordinaten des Analyten β -Pinen 10 (für das RDC@hotFCHT Input-File). ^[a]	156
Tabelle 6-15:	Zusammenstellung der isotropen (¹ J _{CH}), anisotropen (¹ T _{CH}) und residualen dipolaren (¹ D _{CH}) Kopplungskonstanten von (-)-IPC 9 in einer LLC-Phase aus PSMBLG 79 in CD ₂ Cl ₂ (300 K, 600 MHz).	157
Tabelle 6-16:	Übersicht der Orientierungseigenschaften von (-)-IPC 9 in einer LLC-Phase aus PSMBLG 79 in CD ₂ Cl ₂ (genaue Zusammensetzung der Probe s. Tabelle 6-13, Probe 1).	158
Tabelle 6-17:	NMR-Zuordnung von (-)-Curcumol 91 in CDCl ₃ (300 K, 600 MHz). ^[a]	159
Tabelle 6-18:	Zusammenstellung der isotropen (¹ J _{CH}), anisotropen (¹ T _{CH}) und residualen dipolaren (¹ D _{CH}) Kopplungskonstanten von (-)-Curcumol 91 in CDCl ₃ (300 K, 600 MHz).	160
Tabelle 6-19:	Übersicht der Orientierungseigenschaften von Curcumol 91 in einer LLC-Phase aus PSMBDG 85 in CDCl ₃ (w _{Polymer} = 8.5 wt.-%, Tabelle 4-6, Fit 1).....	161
Tabelle 6-20:	Strukturkoordinaten des Analyten Curcumol 91 (für das RDC@hotFCHT Input-File). ^[a]	161
Tabelle 6-21:	NMR-Zuordnung von Methylprednisolon 92 in THF- <i>d</i> ₈ (300 K, 600 MHz). ^[a]	163
Tabelle 6-22:	Zusammenstellung der isotropen (¹ J _{CH}), anisotropen (¹ T _{CH}) und residualen dipolaren (¹ D _{CH}) Kopplungskonstanten von Methylprednisolon 92	165
Tabelle 6-23:	Übersicht der Orientierungseigenschaften von Methylprednisolon 92 in einer LLC-Phase aus PSMBDG 85 in THF- <i>d</i> ₈ (w _{Polymer} = 14.0 wt.-%; Δν _Q = 19.8 Hz).	166

Tabelle 6-24:	Strukturkoordinaten des Analyten Methylprednisolon 92 (für RDC@hotFCHT Input-File). ^[a]	166
Tabelle 6-25:	Zusammenstellung der isotropen ($^1J_{\text{CH}}$), anisotropen ($^1T_{\text{CH}}$) und residualen dipolaren ($^1D_{\text{CH}}$) Kopplungskonstanten von (+)-IPC ent-9 in einer LLC-Phase aus PSMBDG 85 in CDCl_3 (300 K, 600 MHz, genaue Zusammensetzung s. Tabelle 6-13, Probe 8).	169
Tabelle 6-26:	Zusammenstellung der isotropen ($^1J_{\text{CH}}$), anisotropen ($^1T_{\text{CH}}$) und residualen dipolaren ($^1D_{\text{CH}}$) Kopplungskonstanten von (-)-IPC 9 in einer LLC-Phase aus PSMBDG 85 in CDCl_3 (300 K, 600 MHz, genaue Zusammensetzung s. Tabelle 6-13, Probe 7).	170
Tabelle 6-27:	Zusammenstellung der Orientierungsparameter von (+)-IPC ent-9 und (-)-IPC 9 in LLC-Phasen aus PSMBDG 85 in CDCl_3	171
Tabelle 6-28:	Zusammenstellung der isotropen ($^1J_{\text{CH}}$), anisotropen ($^1T_{\text{CH}}$) und residualen dipolaren ($^1D_{\text{CH}}$) Kopplungskonstanten von (-)-IPC 9 in einer LLC-Phase aus PSMBLG 79 in CDCl_3 (300 K, 600 MHz, genaue Zusammensetzung s. Tabelle 6-13, Probe 5).	172
Tabelle 6-29:	Zusammenstellung der isotropen ($^1J_{\text{CH}}$), anisotropen ($^1T_{\text{CH}}$) und residualen dipolaren ($^1D_{\text{CH}}$) Kopplungskonstanten von (+)-IPC ent-9 in einer LLC-Phase aus PSMBLG 79 in CDCl_3 (300 K, 600 MHz, genaue Zusammensetzung s. Tabelle 6-13, Probe 6).	173
Tabelle 6-30:	Zusammenstellung der Orientierungsparameter von (+)-IPC ent-9 und (-)-IPC 9 in LLC-Phasen aus PSMBLG 79 in CDCl_3	174

Schemataverzeichnis

Schema 2-1:	Allgemeines Schema einer Amin- oder Nucleophil-initiierten ringöffnenden Polymerisation eines NCAs 8 zu einem Homopolypeptid 1	35
Schema 2-2:	NCA-Synthese nach den beiden etablierten Methoden: a) Umsetzung der Aminosäure 37 mit Phosgen 38 entsprechend der Fuchs-Farthing-Methode; ^[167] b) Umsetzung einer N-geschützten Aminosäure, hier einer N-Boc-Aminosäure 39 , mit Triphosgen 40 entsprechend der Leuchs-Methode zum N-Carboxyanhydrid 8 . ^[169]	37
Schema 2-3:	Amin-initiiertes Mechanismus (NAM) der NCA-Polymerisation.....	39
Schema 2-4:	Basisch initiiertes Polymerisationsmechanismus (AMM) der NCA-Polymerisation.....	40
Schema 2-5:	Postulierter Mechanismus der Ni-katalysierten NCA-Polymerisation nach DEMING. ^[185-186]	42
Schema 4-1:	Retrosynthetische Betrachtung zur Synthese von Polyprolin 32 entsprechend der Literatur. ^[206]	50
Schema 4-2:	Retrosynthetische Betrachtung des Poly(benzyloxyprolins) 61	51
Schema 4-3:	Synthese von Boc- <i>trans</i> -Hydroxyprolin 64	52
Schema 4-4:	Veretherung des Boc-Hydroxyprolins 64 mit Benzylchlorid 68	52
Schema 4-5:	Synthese des Benzyloxyprolin-NCAs 66	53
Schema 4-6:	Synthese des Poly(benzyloxyprolins) 61 durch Polymerisation des entsprechenden NCAs 66	54
Schema 4-7:	Retrosynthetische Betrachtung des Polytyrosinderivates 73	59
Schema 4-8:	Einführung der Boc-Schutzgruppe in das Tyrosin 6	60
Schema 4-9:	Veretherung der phenolischen Hydroxygruppe des Boc-geschützten Tyrosins 76	60
Schema 4-10:	Synthese des NCAs 74 nach der LEUCHS-Methode ausgehend von dem Boc-geschützten Aminosäurederivat 75	61
Schema 4-11:	Polymerisation des NCAs 74 zum Polytyrosin 73	62
Schema 4-12:	Schema zur Synthese des Polytyrosinderivates 73	63
Schema 4-13:	Retrosynthetische Betrachtung von Poly- γ -(menthylglutamat) 78	65
Schema 4-14:	Retrosynthetische Betrachtung von Poly- γ -(2-methylbutyl)-L-glutamat 79 (PSMBLG).	66

Schema 4-15:	Regioselektive Veresterung von L-Glutaminsäure 7 mit dem chiralen Alkohol 82 zu Glutamat 80 . Die Bezeichnungen und die Ausbeute für das entsprechende D-Glutaminsäurederivat 84 sind in Klammern angegeben.	68
Schema 4-16:	Synthese des NCAs 83 durch Reaktion des Glutamats 80 mit Phosgenlösung 38 . Die Ausbeute für das entsprechende D-Glutaminsäurederivat 84 ist in Klammern angegeben.	68
Schema 4-17:	Polymerisation des NCAs 83 bzw. 84 zum Polymer PSMBLG 79 bzw. PSMBDG 85 durch a) Amin-Initiierung oder b) Ni-Katalyse.....	71
Schema 4-18:	Die Synthese der Polyglutamate PSMBLG 79 (und PSMBDG 85) erfolgt über die regioselektive Veresterung der Glutaminsäure 7 (<i>ent</i> - 7) zum Glutamat 80 (87), das mittels Phosgen 38 in das entsprechende NCA 83 (84) überführt und entweder a) Amin-initiiert oder b) Ni-mediiert polymerisiert wird. Die Molekülnummern und Ausbeuten der entsprechenden D-Derivate und die dazugehörigen Ausbeuten sind in Klammern angegeben.....	74

Abkürzungsverzeichnis

ACHC	(<i>S,S</i>)- <i>trans</i> -2-Aminocyclohexan-1-carbonsäure
AMM	engl. <i>Activated Monomer Mechanism</i>
ATR	abgeschwächte Totalreflektion (engl. <i>Attenuated Total Reflection</i>)
(p)BIRD	engl. (<i>perfect</i>) <i>Bilinear Rotation Decoupling</i>
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
CD	Circulardichroismus
CLIP/CLAP	engl. <i>Clear In Phase/ Clear Anti Phase</i>
COD	Cyclooctadienyl
COSY	engl. <i>Correlation Spectroscopy</i>
DCM	Dichlormethan
DEGMEMMA	Di(ethylenglykol)-methylether-methacrylat
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DP	Polymerisationsgrad (engl. <i>Degree of Polymerization</i>)
EA	Elementaranalyse
EI-MS	engl. <i>Electron Ionisation – Mass Spectrometry</i>
ESI-MS	engl. <i>Electrospray Ionisation – Mass Spectrometry</i>
FTIR	Fourier Transform Infrarot Spektroskopie
GDO	engl. <i>General Degree of Order</i>
GPC	Gelpermeationschromatographie
HETLOC	engl. <i>Heteronuclear Long Range Couplings</i>
HEMA	2-Hydroxyethylmethacrylat
HMBC	engl. <i>Heteronuclear Multibond Correlation</i>
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMQC	engl. <i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HSQC	engl. <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
ICP-MS	engl. <i>Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometry</i>
IPC	Isopinocampheol
LLC	Lyotrop flüssigkristallin (engl. <i>Lyotropic Liquid Crystalline</i>)
MALDI-TOF	engl. <i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight</i>
MAS	engl. <i>Magic Angle Spinning</i>
MCMT	engl. <i>Multi Conformer Multi Tensor Fit</i>

MCST	engl. <i>Multi Conformer Single Tensor Fit</i>
NAM	engl. <i>Normal Amine Mechanism</i>
NCA	<i>N</i> -Carboxyanhydrid
NMR	Kernresonanzspektroskopie (engl. <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
NOE	Nuklearer Overhauser Effekt (engl. <i>Nuclear Overhauser Effect</i>)
ORD	Optische Rotationsdispersion
PAA	Poly(acrylamid)
PAN	Poly(acrylonitril)
PBLG	Poly- γ -benzyl-L-glutamat
PCBLL	Poly- ϵ -carbobenzyloxy-L-lysin
PDI	Polydispersitätsindex
PDMMA	Poly(dimethylacrylamid)
PDMS	Poly(dimethylsiloxan)
PELG	Poly- γ -ethyl-L-glutamat
PEO	Polyethylenoxid
PLP	Poly-L-prolin
PMMA	Polymethylmethacrylat
P	Polymerisationsgrad
PS	Polystyrol
PSMBDG	Poly- γ -(<i>S</i>)-methylbutyl-L-glutamat
PSMBLG	Poly- γ -(<i>S</i>)-methylbutyl-D-glutamat
PVAc	Poly(vinylacetat)
RDC	Residuale dipolare Restkopplung (engl. <i>Residual Dipolar Coupling</i>)
RI	Brechungsindex (engl. <i>refractive index</i>)
RMSD	engl. <i>Root Mean Square Deviation</i>
ROE(SY)	engl. <i>Rotating Frame Nuclear Overhauser Effect (Spectroscopy)</i>
ROP	Ringöffnende Polymerisation (engl. <i>Ring Opening Polymerization</i>)
SAG	Anisotrop gequollene Gele (engl. <i>strain induced alignment in a gel</i>)
SCST	engl. <i>Single Conformer Single Tensor Fit</i>
SVD	engl. <i>Singular Value decomposition</i>
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure (engl. <i>Trifluoroacetic Acid</i>)
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N'</i> -Tetramethylethylendiamin
VASS	engl. <i>Variable Angle Sample Spinning</i>
XLOC	engl. <i>X nucleus for Long Range Coupling</i>

Erklärungen

Stefanie Hansmann
Frankfurter Str. 12
64293 Darmstadt

Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

Darmstadt, den 10.10.16

Stefanie Hansmann

Stefanie Hansmann
Frankfurter Str. 12
64293 Darmstadt

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich meine Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Darmstadt, den 10.10.16

Stefanie Hansmann

Lebenslauf

Persönliches

Name	Stefanie Hansmann
Anschrift	Frankfurter Str. 12 64293 Darmstadt
Geboren	am 14.11.1986 in Steinheim

Akademischer Werdegang

- | | |
|-------------------|--|
| Seit 01/2013 | Dissertation, Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie, Technische Universität Darmstadt, Darmstadt <ul style="list-style-type: none">▪ Organische Strukturanalytik, Arbeitskreis Prof. Dr. C. M. Thiele▪ Synthese seitenkettensubstituierter Homopolypeptide als enantiodifferenzierende Orientierungsmedien für die NMR-Spektroskopie |
| 10/2010 – 11/2012 | Masterstudium Chemie (M. Sc.), Technische Universität Darmstadt, Darmstadt <ul style="list-style-type: none">▪ Schwerpunkte: Organische Chemie, Makromolekulare Chemie, Physikalische Chemie▪ Masterarbeit (Arbeitskreis Prof. Dr. C. M. Thiele): „Studien zur Synthese seitenkettenfunktionalisierter photoschaltbarer Polyglutamate“ |
| 09/2006 – 08/2010 | Bachelorstudium Chemieingenieurwesen (B. Eng.), Hochschule Niederrhein, Krefeld |
| 08/2006 – 06/2008 | Berufsausbildung zur Chemielaborantin, Krefeld |
| 08/1997 – 06/2006 | Städtisches Gymnasium Steinheim, Steinheim <ul style="list-style-type: none">▪ Allgemeine Hochschulreife |

Darmstadt, den 10.10.2016

Stefanie Hansmann

Literaturverzeichnis

- [1] S. Hansmann, T. Larem, C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 1324-1329.
- [2] T. D. W. Claridge, in *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Vol. Volume 27, Elsevier, **2009**.
- [3] M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, 30, 11-15.
- [4] M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2870-2871.
- [5] C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, 36, 2783-2792.
- [6] A. W. Overhauser, *Phys. Rev.* **1953**, 92, 411-415.
- [7] R. Kaiser, *J. Chem. Phys.* **1965**, 42, 1838-1839.
- [8] C. M. Thiele, *Concepts Magn. Reson. A* **2007**, 30A, 65-80.
- [9] C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 5673-5685.
- [10] G. Kummerlöwe, B. Luy, *TrAC, Trends Anal. Chem.* **2009**, 28, 483-493.
- [11] R. R. Gil, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7222-7224.
- [12] R. R. Gil, C. Griesinger, A. Navarro-Vázquez, H. Sun, in *Structure Elucidation in Organic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2015**, pp. 279-324.
- [13] B. Böttcher, C. M. Thiele, in *eMagRes*, John Wiley & Sons, Ltd, **2012**.
- [14] G. Kummerlöwe, B. Luy, in *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, Vol. Volume 68 (Ed.: A. W. Graham), Academic Press, **2009**, pp. 193-232.
- [15] B. Luy, *J. Indian Chem. Soc.* **2010**, 90, 119-132.
- [16] P. Lesot, C. Aroulanda, H. Zimmermann, Z. Luz, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 2330-2375.
- [17] R. Berger, J. Courtieu, R. R. Gil, C. Griesinger, M. Köck, P. Lesot, B. Luy, D. Merlet, A. Navarro-Vázquez, M. Reggelin, U. M. Reinscheid, C. M. Thiele, M. Zweckstetter, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8512-8515.
- [18] D. E. Koshland, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2468-2472.
- [19] L. J. G. W. van Wilderen, J. Bredenbeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 11624-11640.
- [20] P. Hamm, M. Lim, R. M. Hochstrasser, *J. Phys. Chem. B* **1998**, 102, 6123-6138.
- [21] H. Kessler, M. Gehrke, C. Griesinger, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 507-554.
- [22] W. P. Aue, E. Bartholdi, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* **1976**, 64, 2229-2246.
- [23] A. G. Palmer Iii, J. Cavanagh, P. E. Wright, M. Rance, *J. Magn. Reson. (1969)* **1991**, 93, 151-170.
- [24] A. Bax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2093-2094.
- [25] W. A. Thomas, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1997**, 30, 183-207.
- [26] T. Parella, J. F. Espinosa, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2013**, 73, 17-55.
- [27] B. Vögeli, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2014**, 78, 1-46.

-
- [28] D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [29] R. Kaiser, *J. Chem. Phys.* **1963**, 39, 2435-2442.
- [30] F. A. L. Anet, A. J. R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5250-5251.
- [31] A. Kolmer, L. J. Edwards, I. Kuprov, C. M. Thiele, *J. Magn. Reson.* **2015**, 261, 101-109.
- [32] E. R. Andrew, A. Bradbury, R. G. Eades, *Nature* **1958**, 182, 1659-1659.
- [33] D. D. Laws, H.-M. L. Bitter, A. Jerschow, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3096-3129.
- [34] N. Tjandra, A. Bax, *Science* **1997**, 278, 1111-1114.
- [35] A. Saupe, G. Englert, *Phys. Rev. Lett.* **1963**, 11, 462-464.
- [36] N. Suryaprakash, *Concepts Magn. Reson.* **1998**, 10, 167-192.
- [37] A. Enthart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2008**, 192, 314-322.
- [38] J. C. Rowell, W. D. Phillips, L. R. Melby, M. Panar, *J. Chem. Phys.* **1965**, 43, 3442-3454.
- [39] P. Trigo-Mouriño, C. Merle, M. R. M. Koos, B. Luy, R. R. Gil, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7013-7019.
- [40] C. Aroulanda, V. Boucard, F. Guibé, J. Courtieu, D. Merlet, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4536-4539.
- [41] J. Yan, A. D. Kline, H. Mo, M. J. Shapiro, E. R. Zartler, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1786-1795.
- [42] F. Kramer, M. V. Deshmukh, H. Kessler, S. J. Glaser, *Concepts Magn. Reson. A* **2004**, 21A, 10-21.
- [43] J. A. Losonczi, M. Andrec, M. W. F. Fischer, J. H. Prestegard, *J. Magn. Reson.* **1999**, 138, 334-342.
- [44] R. Berger, C. Fischer, M. Klessinger, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 7157-7167.
- [45] V. Schmidts, Dissertation, TU Darmstadt (Darmstadt), **2013**.
- [46] A. Kolmer, Dissertation, TU Darmstadt **2015**.
- [47] C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevansson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6708-6712.
- [48] H. Sun, U. M. Reinscheid, E. L. Whitson, E. J. d'Auvergne, C. M. Ireland, A. Navarro-Vazquez, C. Griesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14629-14636.
- [49] I. Timári, L. Kaltschnee, A. Kolmer, R. W. Adams, M. Nilsson, C. M. Thiele, G. A. Morris, K. E. Kövér, *J. Magn. Reson.* **2014**, 239, 130-138.
- [50] L. Kaltschnee, A. Kolmer, I. Timari, V. Schmidts, R. W. Adams, M. Nilsson, K. E. Kover, G. A. Morris, C. M. Thiele, *Chem. Comm.* **2014**, 50, 15702-15705.
- [51] C. M. Thiele, W. Bermel, *J. Magn. Reson.* **2012**, 216, 134-143.
- [52] K. Fehér, S. Berger, K. E. Kövér, *J. Magn. Reson.* **2003**, 163, 340-346.

-
- [53] K. E. Kövér, K. Fehér, *J. Magn. Reson.* **2004**, *168*, 307-313.
- [54] D. Uhrín, G. Batta, V. J. Hruby, P. N. Barlow, K. E. Kövér, *J. Magn. Reson.* **1998**, *130*, 155-161.
- [55] M. Kurz, P. Schmieder, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1329-1331.
- [56] M. D. Sørensen, S. M. Kristensen, J. J. Led, O. W. Sørensen, *J. Magn. Reson. A* **1993**, *103*, 364-368.
- [57] A. Meissner, O. W. Sørensen, *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, 49-52.
- [58] M. Fredersdorf, Dissertation, TU Darmstadt (Darmstadt), **2016**.
- [59] C. M. Thiele, S. Berger, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 705-708.
- [60] B. Luy, K. Kobzar, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1092-1094.
- [61] R. R. Gil, C. Gayathri, N. V. Tsarevsky, K. Matyjaszewski, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 840-848.
- [62] C. M. Thiele, A. Marx, R. Berger, J. Fischer, M. Biel, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4455-4460.
- [63] M. Fredersdorf, R. Göstl, A. Kolmer, V. Schmidts, P. Monecke, S. Hecht, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14545-14554.
- [64] B. Böttcher, V. Schmidts, J. A. Raskatov, C. M. Thiele, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 205-209.
- [65] L.-G. Xie, V. Bagutski, D. Audisio, L. M. Wolf, V. Schmidts, K. Hofmann, C. Wirtz, W. Thiel, C. M. Thiele, N. Maulide, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5734-5739.
- [66] U. M. Reinscheid, M. Köck, C. Cychon, V. Schmidts, C. M. Thiele, C. Griesinger, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6900-6903.
- [67] M. Schmidt, H. Sun, P. Rogne, G. K. E. Scriba, C. Griesinger, L. T. Kuhn, U. M. Reinscheid, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3080-3083.
- [68] J. H. Prestegard, C. M. Bougault, A. I. Kishore, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3519-3540.
- [69] R. Tycko, F. J. Blanco, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9340-9341.
- [70] H. Toriumi, B. Deloche, J. Herz, E. T. Samulski, *Macromolecules* **1985**, *18*, 304-305.
- [71] J. C. Freudenberger, P. Spiteller, R. Bauer, H. Kessler, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14690-14691.
- [72] G. Kummerlöwe, M. Behl, A. Lendlein, B. Luy, *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 8273-8275.
- [73] G. Kummerlöwe, S. Knor, A. O. Frank, T. Paululat, H. Kessler, B. Luy, *Chem. Comm.* **2008**, 5722-5724.
- [74] G. Kummerlöwe, M. U. Kiran, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12192-12195.
- [75] T. Montag, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2013**, 2271-2274.
- [76] A. Krupp, Dissertation, TU Darmstadt (Darmstadt), **2015**.
- [77] K. Kobzar, H. Kessler, B. Luy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3145-3147.

-
- [78] U. Eliav, G. Navon, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15956-15957.
- [79] H.-J. Sass, G. Musco, S. J. Stahl, P. T. Wingfield, S. Grzesiek, *J. Biomol. NMR* **2000**, *18*, 303-309.
- [80] S. Meier, D. Häussinger, S. Grzesiek, *J. Biomol. NMR* **2002**, *24*, 351-356.
- [81] P. Haberz, J. Farjon, C. Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 427-429.
- [82] M. E. García, S. R. Woodruff, E. Helleman, N. V. Tsarevsky, R. R. Gil, *Magn. Reson. Chem.* **2016**, 10.1002/mrc.4400.
- [83] L. F. Gil-Silva, R. Santamaría-Fernández, A. Navarro-Vázquez, R. R. Gil, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 472-476.
- [84] G. Kummerlöwe, J. Auernheimer, A. Lendlein, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6080-6081.
- [85] J. C. Freudenberger, S. Knör, K. Kobzar, D. Heckmann, T. Paululat, H. Kessler, B. Luy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 423-426.
- [86] C. Merle, G. Kummerlöwe, J. C. Freudenberger, F. Halbach, W. Stöwer, C. L. v. Gostomski, J. Höpfner, T. Beskers, M. Wilhelm, B. Luy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10309-10312.
- [87] T. Montag, Dissertation, TU Darmstadt (Darmstadt), **2013**.
- [88] S. F. Sun, *Physical chemistry of macromolecules : basic principles and issues*, Wiley, New York, **2004**.
- [89] R. A. Pethrick, P. Hodge, R. Wang, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2007**.
- [90] P. Doty, A. M. Holtzer, J. H. Bradbury, E. R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4493-4494.
- [91] J. R. Kim, T. Ree, *J. Polym. Sci.: Polym. Chem. Ed.* **1985**, *23*, 215-221.
- [92] W. Zwetkoff, *Acta Physicochim. USSR* **1942**, *16*.
- [93] A. Marx, C. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 254-260.
- [94] J. Courtieu, D. W. Alderman, D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6783-6784.
- [95] C. M. Thiele, W. C. Pomerantz, N. L. Abbott, S. H. Gellman, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 502-504.
- [96] W. Blum, Dissertation, TU Darmstadt (Darmstadt), **2015**.
- [97] N.-C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8459-8463.
- [98] A. Krupp, M. Reggelin, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S45-S52.
- [99] A. Meddour, I. Canet, A. Loewenstein, J. M. Pechine, J. Courtieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9652-9656.
- [100] C. Aroulanda, M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Enantiomer* **2001**, *6*, 281-287.
- [101] A. Marx, B. Böttcher, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1656-1663.

- [102] X. Lei, Z. Xu, H. Sun, S. Wang, C. Griesinger, L. Peng, C. Gao, R. X. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11280-11283.
- [103] W. Zong, G.-W. Li, J.-M. Cao, X. Lei, M.-L. Hu, H. Sun, C. Griesinger, R. X. Tan, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 3754-3757.
- [104] M. E. Di Pietro, G. Celebre, G. De Luca, *J. Magn. Reson.* **2016**, *267*, 63-67.
- [105] A. Marx, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 734-740.
- [106] J. C. J. P. Bayle, E. Gabetty, A. Loewenstein, J. M. Pechine, *New J. Chem.* **1992**, *16*, 837-838.
- [107] C. M. Thiele, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7403-7413.
- [108] L. Arnold, A. Marx, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10342-10346.
- [109] M. Dama, S. Berger, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 241-243.
- [110] M. Dama, S. Berger, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6439-6442.
- [111] E. Troche-Pesqueira, M.-M. Cid, A. Navarro-Vazquez, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1957-1965.
- [112] Lokesh, N. Suryaprakash, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11560-11563.
- [113] D. Parker, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441-1457.
- [114] T. J. Wenzel, C. D. Chisholm, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2011**, *59*, 1-63.
- [115] J. Courtieu, P. Lesot, A. Meddour, D. Merlet, C. Aroulanda, in *eMagRes*, John Wiley & Sons, Ltd, **2007**.
- [116] M. Sarfati, P. Lesot, D. Merlet, J. Courtieu, *Chem. Comm.* **2000**, 2069-2081.
- [117] P. Lesot, D. Merlet, A. Meddour, J. Courtieu, A. Loewenstein, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1995**, *91*, 1371-1375.
- [118] P. Lesot, D. Merlet, J. Courtieu, J. W. Emsley, *Liq. Cryst.* **1996**, *21*, 427-435.
- [119] D. Merlet, B. Ancian, J. Courtieu, P. Lesot, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5249-5258.
- [120] C. Aroulanda, D. Merlet, J. Courtieu, P. Lesot, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12059-12066.
- [121] V. Baillif, R. J. Robins, I. Billault, P. Lesot, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11180-11187.
- [122] P. Lesot, Z. Serhan, I. Billault, *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, *399*, 1187-1200.
- [123] J. Sass, F. Cordier, A. Hoffmann, M. Rogowski, A. Cousin, J. G. Omichinski, H. Löwen, S. Grzesiek, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2047-2055.
- [124] H. Block, *Poly(γ -benzyl-L-glutamate) and other glutamic-acid-containing polymers*, Gordon and Breach, New York, **1983**.
- [125] E. Yashima, K. Maeda, H. Iida, Y. Furusho, K. Nagai, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6102-6211.
- [126] J. Courtieu, C. Aroulanda, P. Lesot, A. Meddour, D. Merlet, *Liq. Cryst.* **2010**, *37*, 903-912.
- [127] G. D. Fasman, *Poly- α -amino acids, Protein Models for Conformational Studies*, Vol. 1, Marcel Dekker Inc., New York, **1967**.

-
- [128] P. Doty, J. H. Bradbury, A. M. Holtzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 947-954.
- [129] W. G. Miller, P. J. Flory, *J. Mol. Biol.* **1966**, 15, 298-314.
- [130] A. Wada, *J. Chem. Phys.* **1959**, 31, 495-500.
- [131] A. Wada, *J. Chem. Phys.* **1959**, 30, 328-329.
- [132] W. Pyżuk, T. Krupkowski, *Makromol. Chem.* **1977**, 178, 817-826.
- [133] A. K. Gupta, *Biopolymers* **1976**, 15, 1543-1554.
- [134] H. Watanabe, K. Yoshioka, *Biopolymers* **1966**, 4, 43-49.
- [135] A. Elliott, E. J. Ambrose, *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, 9, 246-251.
- [136] H. R. Kricheldorf, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5884-5917.
- [137] C. Robinson, *Trans. Faraday Soc.* **1956**, 52, 571-592.
- [138] C. Robinson, J. C. Ward, R. B. Beevers, *Discuss. Faraday Soc.* **1958**, 25, 29-42.
- [139] C. Robinson, *Tetrahedron* **1961**, 13, 219-234.
- [140] D. L. Patel, D. B. DuPré, *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 2515-2524.
- [141] M. Panar, W. D. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3880-3882.
- [142] L. Onsager, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1949**, 51, 627-659.
- [143] D. B. DuPré, S. j. Yang, *J. Chem. Phys.* **1991**, 94, 7466-7477.
- [144] J. Zhang, M. W. Germann, *Biopolymers* **2011**, 95, 755-762.
- [145] W. Traub, U. Shmueli, *Nature* **1963**, 198, 1165-1166.
- [146] P. M. Cowan, S. McGavin, *Nature* **1955**, 176, 501-503.
- [147] G. D. Fasman, E. R. Blout, *Biopolymers* **1963**, 1, 3-14.
- [148] I. Z. Steinberg, W. F. Harrington, A. Berger, M. Sela, E. Katchalski, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5263-5279.
- [149] L. Mandelkern, D. S. Clark, J. J. Dechter, *Macromolecules* **1980**, 13, 533-541.
- [150] W. L. Mattice, L. Mandelkern, *Biochemistry* **1970**, 9, 1049-1058.
- [151] J. Kurtz, A. Berger, E. Katchalski, *Nature* **1956**, 178, 1066-1067.
- [152] J. Kurtz, G. D. Fasman, A. Berger, E. Katchalski, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 393-397.
- [153] J.-C. Horng, R. T. Raines, *Protein Sci.* **2006**, 15, 74-83.
- [154] M. Kümin, L.-S. Sonntag, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 129, 466-467.
- [155] T. Kawasaki, T. Komai, *Polym. J.* **1983**, 15, 743-751.
- [156] T. Kawasaki, T. Komai, T. Hiraoki, *Polym. J.* **1984**, 16, 359-364.
- [157] B. Bochicchio, A. M. Tamburro, *Chirality* **2002**, 14, 782-792.
- [158] L. Mandelkern, W. L. Mattice, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1769-1777.
- [159] T. J. Deming, *Adv. Poly. Sci.* **2006**, 202, 1-18.
- [160] N. Hadjichristidis, H. Iatrou, M. Pitsikalis, G. Sakellariou, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 5528-5578.

-
- [161] H. Lu, J. Wang, Z. Song, L. Yin, Y. Zhang, H. Tang, C. Tu, Y. Lin, J. Cheng, *Chem. Comm.* **2014**, 50, 139-155.
- [162] T. J. Deming, *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* **2000**, 38, 3011-3018.
- [163] T. J. Deming, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 786-808.
- [164] J. R. Kramer, T. J. Deming, *Polym. Chem.* **2014**, 5, 671-682.
- [165] H. Leuchs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 857-861.
- [166] H. R. Kricheldorf, *α -Amino acid N-carboxy anhydrides and related heterocycles: syntheses, properties, peptide synthesis, polymerization*, Springer-Verlag, **1987**.
- [167] A. C. Farthing, R. J. W. Reynolds, *Nature* **1950**, 165, 647-647.
- [168] W. D. Fuller, M. S. Verlander, M. Goodman, *Biopolymers* **1976**, 15, 1869-1871.
- [169] M. Yu, A. P. Nowak, T. J. Deming, D. J. Pochan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 12210-12211.
- [170] N. M. B. Smeets, P. L. J. van der Weide, J. Meuldijk, J. A. J. M. Vekemans, L. A. Hulshof, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 757-763.
- [171] L. C. Dorman, W. R. Shiang, P. A. Meyers, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 3257-3262.
- [172] D. S. Poché, M. J. Moore, J. L. Bowles, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 843-854.
- [173] J. R. Kramer, T. J. Deming, *Biomacromolecules* **2010**, 11, 3668-3672.
- [174] N. Hadjichristidis, H. Iatrou, M. Pitsikalis, G. Sakellariou, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 5528-5578.
- [175] T. J. Deming, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2000**, 38, 3011-3018.
- [176] G. J. M. Habraken, K. H. R. M. Wilsens, C. E. Koning, A. Heise, *Polym. Chem.* **2011**, 2, 1322-1330.
- [177] J. Zou, J. Fan, X. He, S. Zhang, H. Wang, K. L. Wooley, *Macromolecules* **2013**, 46, 4223-4226.
- [178] G. J. M. Habraken, M. Peeters, C. H. J. T. Dietz, C. E. Koning, A. Heise, *Polym. Chem.* **2010**, 1, 514-524.
- [179] W. Vayaboury, O. Giani, H. Cottet, A. Deratani, F. Schué, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, 25, 1221-1224.
- [180] E. R. Blout, A. Asadourian, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 955-961.
- [181] H. R. Kricheldorf, C. von Lossow, G. Schwarz, *Macromol. Chem. Phys.* **2004**, 205, 918-924.
- [182] T. J. Deming, *Nature* **1997**, 390, 386-389.
- [183] T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2759-2760.
- [184] T. J. Deming, *Macromolecules* **1999**, 32, 4500-4502.
- [185] T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4240-4241.
- [186] T. J. Deming, S. A. Curtin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5710-5717.

-
- [187] I. Dimitrov, H. Schlaad, *Chem. Comm.* **2003**, 0, 2944-2945.
- [188] T. Aliferis, H. Iatrou, N. Hadjichristidis, *Biomacromolecules* **2004**, 5, 1653-1656.
- [189] H. Lu, J. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14114-14115.
- [190] H. Lu, J. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12562-12563.
- [191] J. Yuan, Y. Sun, J. Wang, H. Lu, *Biomacromolecules* **2016**.
- [192] H. Peng, J. Ling, Z. Shen, *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* **2012**, 50, 1076-1085.
- [193] Y.-L. Peng, S.-L. Lai, C.-C. Lin, *Macromolecules* **2008**, 41, 3455-3459.
- [194] W. Zhao, Y. Gnanou, N. Hadjichristidis, *Biomacromolecules* **2015**, 16, 1352-1357.
- [195] W. Zhao, Y. Gnanou, N. Hadjichristidis, *Chem. Comm.* **2015**, 51, 3663-3666.
- [196] C. D. Vacogne, H. Schlaad, *Chem. Comm.* **2015**, 51, 15645-15648.
- [197] W. Zhao, Y. Gnanou, N. Hadjichristidis, *Polym. Chem.* **2015**, 6, 6193-6201.
- [198] E. Temyanko, P. S. Russo, H. Ricks, *Macromolecules* **2000**, 34, 582-586.
- [199] D. Huesmann, A. Birke, K. Klinker, S. Türk, H. J. Räder, M. Barz, *Macromolecules* **2014**, 47, 928-936.
- [200] C. Robinson, J. C. Ward, *Nature* **1957**, 180, 1183-1184.
- [201] E. T. Samulski, A. V. Tobolsky, *Macromolecules* **1968**, 1, 555-557.
- [202] K. Czarniecka, E. T. Samulski, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1981**, 63, 205-214.
- [203] P. Lesot, Y. Gounelle, D. Merlet, A. Loewenstein, J. Courtieu, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 14871-14875.
- [204] L. Verdier, P. Sakhaii, M. Zweckstetter, C. Griesinger, *J. Magn. Reson.* **2003**, 163, 353-359.
- [205] V. Schmidts, M. Fredersdorf, T. Lübken, A. Porzel, N. Arnold, L. Wessjohann, C. M. Thiele, *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 839-844.
- [206] M. Gkikas, H. Iatrou, N. S. Thomaidis, P. Alexandridis, N. Hadjichristidis, *Biomacromolecules* **2011**, 12, 2396-2406.
- [207] X.-l. Qiu, F.-l. Qing, *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 7162-7164.
- [208] A. M. Boldi, J. M. Dener, T. P. Hopkins, *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 367-373.
- [209] M. Gkikas, J. S. Haataja, J. Seitsonen, J. Ruokolainen, O. Ikkala, H. Iatrou, N. Houbenov, *Biomacromolecules* **2014**.
- [210] K. Y. Kim, T. Kōmoto, T. Kawai, *Makromol. Chem.* **1979**, 180, 465-472.
- [211] Y. Imanishi, Y. Amimoto, Y. Hashimoto, T. Higashimura, *Polym. J.* **1976**, 8, 585-592.
- [212] Y.-S. Lu, Y.-C. Lin, S.-W. Kuo, *Macromolecules* **2012**, 45, 6547-6556.
- [213] K. Schlögl, F. Wessely, E. Wawersich, *Monatsh. Chem. Verw. Tl.* **1953**, 84, 705-716.
- [214] V. M. Zakharova, M. Serpi, I. S. Krylov, L. W. Peterson, J. M. Breitenbach, K. Z. Borysko, J. C. Drach, M. Collins, J. M. Hilfinger, B. A. Kashemirov, C. E. McKenna, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5680-5693.

-
- [215] T. R. Kane, C. Q. Ly, D. E. Kelly, J. M. Dener, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 564-572.
- [216] J. R. Hernández, H.-A. Klok, *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* **2003**, *41*, 1167-1187.
- [217] E. M. Bradbury, C. Crane-Robinson, H. Goldman, H. W. E. Rattle, *Nature* **1968**, *217*, 812-816.
- [218] D. S. Poche, W. H. Daly, P. S. Russo, *Macromolecules* **1995**, *28*, 6745-6753.
- [219] T. Miyazawa, E. R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 712-719.
- [220] A. Marx, Dissertation, TU-Darmstadt (Darmstadt), **2009**.
- [221] H. Yamamoto, Y. Kondo, T. Hayakawa, *Biopolymers* **1970**, *9*, 41-52.
- [222] F. Heimroth, Diplomarbeit, TU Darmstadt (Darmstadt), **2015**.
- [223] R. Albert, J. Danklmaier, H. Hönig, H. Kandolf, *Synthesis* **1987**, *1987*, 635-637.
- [224] K. B. Green-Church, P. A. Limbach, *Anal. Chem.* **1998**, *70*, 5322-5325.
- [225] Z. Serhan, L. Martel, I. Billault, P. Lesot, *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 6599-6601.
- [226] R. Graf, H. W. Spiess, G. Floudas, H. J. Butt, M. Gkikas, H. Iatrou, *Macromolecules* **2012**, *45*, 9326-9332.
- [227] P. Berdague, J.-E. Herbert-Pucheta, V. Jha, A. Panossian, F. R. Leroux, P. Lesot, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 9504-9517.
- [228] H. Toriumi, T. Yamazaki, A. Abe, E. T. Samulski, *Liq. Cryst.* **1986**, *1*, 87 - 96.
- [229] T. Yamazaki, A. Abe, H. Ono, H. Toriumi, *Biopolymers* **1989**, *28*, 1959-1967.
- [230] Y. Muroga, M. Nagasawa, *Biopolymers* **1998**, *45*, 281-288.
- [231] E. Katoh, H. Kurosu, I. Ando, *J. Mol. Struct.* **1994**, *318*, 123-131.
- [232] T. Yamanobe, H. Tsukamoto, Y. Uematsu, I. Ando, I. Uematsu, *J. Mol. Struct.* **1993**, *295*, 25-37.
- [233] C. Aroulanda, H. Zimmermann, Z. Luz, P. Lesot, *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 134501-134508.
- [234] J. R. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12020-12030.
- [235] K. Ruan, K. B. Briggman, J. R. Tolman, *J. Biomol. NMR* **2008**, *41*, 61-76.
- [236] H. Zhang, N. Kang, F. Qiu, G.-X. Qu, X.-S. Yao, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 451-454.
- [237] S. Inayama, J. Gao, K. Harimaya, T. Kawamata, Y. Iitaka, Y. Guo, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 3783-3786.
- [238] S. Rachwal, E. Pop, M. E. Brewster, *Steroids* **1996**, *61*, 524-530.
- [239] M. Alcaraz-Janßen, Bachelorarbeit, TU Darmstadt (Darmstadt), **2014**.
- [240] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.
- [241] M. D. Hanwell, D. E. Curtis, D. C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, G. R. Hutchison, *J. Chem. Inf.* **2012**, *4*, 1-17.
- [242] F. Neese, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 73-78.